

ERSTE KLINISCHE ERFAHRUNGEN MIT ALFENTANIL BEI
NARKOSEN MITTLERER UND LÄNGERER DAUER

RENATE PAELZ

1986

*Diss
München*

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. K. Peter)

Erste klinische Erfahrungen mit
Alfentanil bei Narkosen mittlerer
und längerer Dauer

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Renate Paelz
aus München

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. K. Taeger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Peter

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.1986

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. K. Peter für die Vergabe des Themas und für die Möglichkeit, die Arbeit am Institut für Anästhesiologie der Universität München durchzuführen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. K. Taeger für die Betreuung der Arbeit, sowie für die wertvollen Anregungen und die Kritik bei der Ausarbeitung der Ergebnisse.

Herzlichen Dank an Frau U. Göttler, Frau I. Fottner-Oehlerking, Frau S. Schiffelholz, Frau E. Unterberg, Frau P. Arnold und allen anderen Mitarbeitern des anästhesiologischen Forschungslabors für die freundliche Aufnahme, die Mithilfe bei der Durchführung der praktischen Arbeiten und für das Anfertigen der Abbildungen.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. U. Finsterer und die Kollegen des Instituts für die Unterstützung bei den für diese Arbeit notwendigen Narkosen.

Gliederung

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Pharmakologische Eigenschaften von Alfentanil, einem neuen, kurzwirkenden Opioid.	6
1.1.1. Tierexperimentelle Befunde	6
1.1.2. Alfentanilanwendung am Menschen	8
1.1.3. Pharmakokinetische Eigenschaften von Alfentanil	9
1.2. Bisherige Ergebnisse der klinischen Anwendung von Alfentanil	9
1.2.1. Wirkung auf das Kreislaufverhalten der Patienten	9
1.2.2. Unerwünschte Alfentanilwirkungen	10
1.3. Ziel der Studie	11
 2. Material und Methoden	 12
2.1. Auswahlkriterien	12
2.1.1. Patienten	12
2.1.2. Gruppeneinteilung	12
2.1.3. Vorschriften für Praemedikation und Narkose- durchführung	13
2.1.4. Beobachtung und Protokollierung klinisch re- levanter Parameter	17
2.2. Meßmethoden	18
2.2.1. Gewinnung von Blutproben nach Beendigung der Alfentanilzufuhr	18
2.2.2. Blutgasanalysen	18
2.2.3. Verarbeitung und Aufbewahrung der Proben	18
2.2.4. Messung der Alfentanilkonzentration im Plasma	19
2.2.4.1. Verwendete Materialien	19
2.2.4.2. Ansetzen eines Alfentanilstandarts zur Er- stellung einer Eichkurve	20
2.2.4.3. Extraktion der Alfentanilmenge aus dem Plasma	21
2.2.4.4. Gaschromatographische Alfentanilmessung	22
2.2.5. Berechnung der Plasmakonzentration und der Eliminationshalbwertszeit	23

	Seite
3. Ergebnisse	26
3.1. Patientendaten	26
3.1.1. Patientendaten und Operationen in den Halothan- gruppen	26
3.1.2. Patientendaten und Operationen in den Enfluran- gruppen	27
3.1.3. Patientendaten und Operationen in den Etomidat- gruppen	28
3.2. Narkoseeinleitung und Narkoseverlauf	28
3.2.1. Einleitungsphase	28
3.2.2. Narkoseverlauf	41
3.2.2.1. Halothangruppen	41
3.2.2.2. Enflurangruppen	43
3.2.2.3. Etomidatgruppen	45
3.2.2.4. Vergleich zwischen applizierter Alfentanilmenge und Narkoseverlauf bei identischen Operationen mit unterschiedlicher Dosierung und anderem Zusatzanästhetikum	54
3.3. Aufwachphase	55
3.3.1. Halothangruppen	55
3.3.2. Enflurangruppen	56
3.3.3. Etomidatgruppen	57
3.3.4. Kreislaufverhalten während der Aufwachphase	57
3.4. Postoperative Überwachungszeit	61
3.4.1. Analgetikabedarf	61
3.4.2. Unerwünschte Wirkungen	62
3.4.3. Atemfunktion in der postoperativen Phase (Abb. 6 a - 6 f)	67
3.4.4. Vergleich von pCO ₂ -Anstieg und Plasma- konzentration	76
3.5. Eliminationshalbwertszeiten und Plasmakon- zentrationsverläufe	79
3.6. Schilderung einzelner Narkoseverläufe, außer- halb des üblichen Rahmens	85

	Seite
4. Diskussion	95
4.1. Kritische Würdigung der Methoden	95
4.1.1. Narkosen	97
4.1.2. Analytik	97
4.2. Kritische Würdigung unserer Erfahrungen mit Alfentanil bei längeren chirurgischen Eingriffen	97
4.2.1. Narkoseeinleitung bis zum Hautschnitt	97
4.2.2. Operative Phase	98
4.3. Aufwachphase - Beobachtungen nach Beendigung der Alfentanilzufuhr	100
4.3.1. Unerwünschte Wirkungen	102
4.4. Ergebnisse anderer Untersuchungen mit Alfentanil bei längeren Eingriffen	103
4.4.1. Beurteilung der Narkoseverläufe	103
4.4.1.1. Narkoseeinleitung	103
4.4.1.2. Intraoperative Narkosequalität und postoperative Phase	103
4.4.2. Alfentanileffekte auf die Atmung	105
4.4.3. Wirkungen auf Herz und Kreislauf	108
4.4.4. Andere, häufige Nebenwirkungen von Alfentanil	109
4.4.5. Dosierung von Alfentanil	110
4.5. Aspekte der Pharmakokinetik von Alfentanil	113
4.5.1. Wie unterscheidet sich die Alfentanil- von der Fentanylkinetik	113
4.5.2. Antagonisierung der alfentanilbedingten Atemdepression	114
4.5.3. Pharmakokinetische Überlegungen für den Einsatz von Alfentanilinfusionen	115
4.5.4. Abhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit von der Alfentanildosis	116
4.6. Resümee der Studie	116
5. Zusammenfassung	118
6. Literaturverzeichnis	124

1. Einleitung

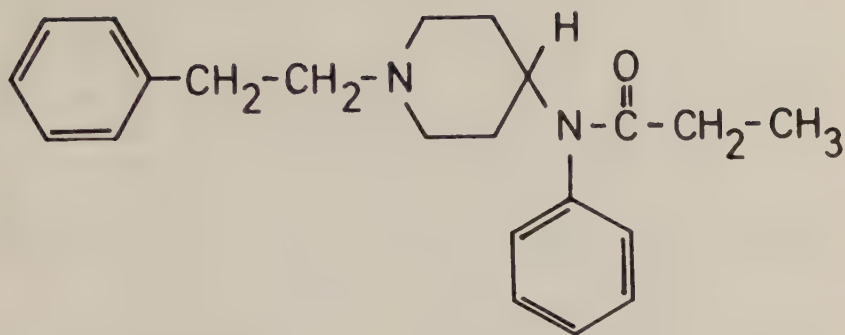
1.1. Pharmakologische Eigenschaften von Alfentanil, einem neuen, kurzwirkenden Opioid.

Alfentanil (R 39209, Janssen Pharmazeutika) ist ein neues, kurz- und starkwirkendes Opioid mit einer dem Fentanyl abgeleiteten chemischen Struktur (Abb. 1).

"Fentanyl gehört zu einem der meistgebrauchten Analgetika vom Opioidtyp für die Anwendung in der intravenösen Narkose. Vorteile von Fentanyl sind seine hohe analgetische Potenz, seine große therapeutische Breite und seine geringe Wirkung auf das kardiovaskuläre System." (55) Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Fentanyl haben jedoch ergeben, daß Fentanyl durch seine Lipophilie und seine intensive Gewebsbindung zu einem erheblichen Teil von "peripheren" Geweben wie Muskulatur, Haut und Fettgewebe, aufgenommen wird. In vielen Fällen erstreckt sich die Wirkung lange in die postoperative Phase hinein. Das hat den Vorteil einer langanhaltenden Analgesie, aber den Nachteil der ebenfalls andauernden Atemdepression. Günstiger wäre möglicherweise ein Opioid, dessen Wirkung genauso schnell eintritt, aber schneller wieder abklingt.

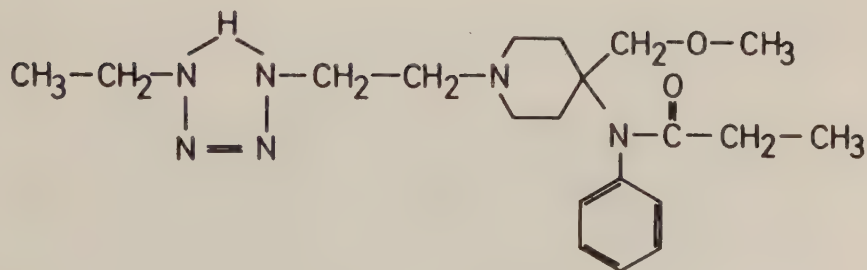
1.1.1. Tierexperimentelle Befunde

Erste experimentelle Untersuchungen an Ratten zeigten, daß Alfentanil ein sehr kurz wirkendes und starkes Analgetikum mit großer therapeutischer Breite ist (46). Im Vergleich zu Fentanyl ist der Wirkungseintritt von Alfentanil drei mal so schnell



FENTANYL

Abbildung 1: Strukturformeln von Fentanyl und Alfentanil (39)



ALFENTANIL

(46); das Wirkungsmaximum wurde bei Ratten nach zwei Minuten erreicht. Die Wirkungsdauer betrug ein Drittel der Wirkungsdauer von Fentanyl, seine analgetische Wirksamkeit war ein Viertel so stark wie die von Fentanyl, aber 137 mal stärker als die von Pethidin (46). Die Wirkungsdauer wurde nach wiederholten Dosen bei einem Versuch mit Mäusen, in geeigneten Zeitintervallen, nicht verändert gefunden (70). In einem anderen Versuch mit Kaninchen wurden leichte Anzeichen von Kumulation gesehen (7), die Atemdepression nahm mit steigender Dosierung zu. Alfentanil war gut durch Naloxon zu antagonisieren und weniger toxisch als Fentanyl (11). Auch die antiemetische Wirkung war bei den Versuchstieren beeindruckend (46). Die Atemdepression erwies sich ebenfalls als weniger stark ausgeprägt im Vergleich zu Fentanyl und hielt vor allem kürzer an (7). Alfentanil verhielt sich in Kreislaufstudien an beatmeten Hunden bezüglich der Funktionen von Herz und Kreislauf indifferent und ähnelt darin dem Fentanyl (11).

1.1.2. Alfentanilanwendung am Menschen

Bei freiwilligen Versuchspersonen wurden ebenfalls keine Veränderungen von Blutdruck und Frequenz nach Alfentanil festgestellt. Ein CO_2 -Anstieg wurde drei bis fünf Minuten nach Alfentanilgabe dosisabhängig beobachtet. 30 bzw. 50 Minuten danach war der pCO_2 wieder normalisiert. Übliche Opioidnebenwirkungen wie Miosis, Wärmegefühl und Flush, Dösigkeit und Müdigkeit wurden festgestellt. Erbrechen und Übelkeit kamen jedoch nicht vor (29).

1.1.3. Pharmakokinetische Eigenschaften von Alfentanil

Untersuchungen zur Pharmakokinetik haben ergeben, daß Alfentanil mit 70 - 90 Minuten (22, 26) eine deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeit hat als Fentanyl (87 bis 346 Minuten) (39,55).

Alfentanil ist weniger fettlöslich als Fentanyl (5,39,55). Es hat eine hohe Plasmaproteinbindung von 92%. Geringere Fettlöslichkeit, hohe Proteinbindung und geringere Gewebsaffinität ergeben verglichen mit Fentanyl ein kleineres Verteilungsvolumen. Die Plasmaclearance von Alfentanil beträgt 200 bis 500 ml pro Minute (5,55). Das relativ geringe Verteilungsvolumen bedingt die kürzere Eliminationshalbwertszeit des Alfentanils ($t_{1/2 \text{ Elim.}} = \ln 2 \text{ Vd/C1}$). Die Gefahr der Kumulation wird dadurch erheblich reduziert.

1.2. Bisherige Ergebnisse der klinischen Anwendung von Alfentanil

1.2.1. Wirkung auf das Kreislaufverhalten des Patienten

Aufgrund seines schnellen Wirkungseintritts und seiner kurzen Wirkungsdauer erwies sich Alfentanil als gut zur Narkoseeinleitung geeignet (30,44). Die Alfentanilwirkung reichte aus, durch die Intubation provozierte Reaktionen wie Arrhythmien, Blutdruck- und Frequenzanstiege zu vermeiden (61). Bei erstmaliger Gabe wurde häufig ein leichtes Absinken der Frequenz (12,30,33,45) und des systolischen Blutdruckes (12,33,66) beobachtet. Im wesentlichen stellte man keine alfentanilspezifischen, kreislaufwirksamen Effekte bei chirurgischen Patienten fest (33,66).

De Lange et. al. verglichen bei Herzpatienten Nar-

kosen mit Alfentanilboli und Alfentanilinfusion plus Zusatzboli bei Bedarf und stellten fest, daß es kaum Unterschiede in Kreislaufverhalten, Einleitungszeit und erforderlicher Alfentanilmenge, sowie Aufwachzeit und Extubationsreaktionen gab. Bei schmerzhaften chirurgischen Ereignissen jedoch wie der Sternotomie, waren Blutdruck- und Frequenzanstiege in der Bolusgruppe deutlicher als in der Infusionsgruppe. Auch waren die Narkosen der Infusionsgruppe tiefer und der Kreislauf stabiler (12).

1.2.2. Unerwünschte Alfentanilwirkungen

Als eine häufige unerwünschte Wirkung wurde unmittelbar nach erstmaliger Zufuhr die von Fentanyl bekannte (10) Thoraxrigidität beschrieben. Verabreichte man jedoch zusätzlich 1 mg Pancuronium vor der Alfentanilgabe (28,38,45,55), oder injizierte das Alfentanil langsam, so nahm die Häufigkeit dieser Wirkung deutlich ab.

Alfentanil wirkt dosisabhängig atemdepressiv. Ca. zwei Minuten nach Alfentanilgabe wurde bei den Patienten eine deutliche Atemdepression festgestellt, kenntlich an der Erhöhung des arteriellen pCO_2 -Wertes (28,30,33). Auch nach kurzdauernden Narkosen bestand in einigen Fällen eine so starke Atemdepression, daß die Patienten zum Atmen aufgefordert werden oder mit Naloxon antagonisiert werden mußten (28). In der postoperativen Überwachungszeit dieser Patienten gab es keine Probleme mehr (5,28). Die anfänglich erhöhten pCO_2 -Werte kehrten nach kurzer Zeit zu ihren Ausgangswerten zurück (44,45,55,61).

Häufig litten Patienten nach Alfentanil unter Übelkeit und Erbrechen (8,30,44,45). Die kurze Wirkungsdauer machte schon bald nach der letzten Al-

fentanylgabe Analgetika gegen postoperativen Schmerz notwendig (44,45).

Die zum Beginn der vorliegenden Studie bekanntgewordenen Erfahrungen mit Alfentanil entsprechen im wesentlichen den Vor- und Nachteilen von Fentanyl. Alfentanil scheint aber dank seiner kürzeren Wirkungsdauer in der postoperativen Phase bezüglich der atemdepressorischen Wirkung sicherer zu sein.

1.3. Ziel der Studie

Die vorliegende Studie geht auf eine Initiative des Herstellers von Fentanyl zurück. Vor der klinischen Einführung des Opioids in der Bundesrepublik sollten an ausgewählten Anästhesieinstituten Erfahrungen mit der klinischen Anwendung von Alfentanil gewonnen und daraus Empfehlungen zur klinischen Anwendung abgeleitet werden. Erste Erfahrungen der an diesen Untersuchungen beteiligten Institute mit Alfentanil bei kurzen Narkosen wurden bei der Festlegung der Dosierungsrichtlinien für die vorliegende Untersuchung eingearbeitet. Mit der vorliegenden Arbeit sollte geprüft werden, ob sich Alfentanil zur Anwendung bei Narkosen mittlerer und längerer Dauer eignet. Die Dosierung der zur Anwendung kommenden Anästhetika und die zu erfassenden Parameter waren durch ein ausführliches Versuchsprotokoll exakt definiert. Abweichungen von diesen Vorschriften waren nur zulässig, wenn anders ein befriedigender Narkoseverlauf nicht zu erzielen war.

Die vorliegende Arbeit beschreibt unsere Erfahrungen mit Alfentanil bei Narkosen mittlerer und längerer Dauer unter den vorgegebenen Bedingungen. Es zeigte sich, daß rigide Vorschriften zur Narkoseführung den sehr unterschiedlichen Bedürfnissen der einzelnen Patienten nicht gerecht werden konnten.

2. Material und Methoden

2.1. Auswahlkriterien

2.1.1. Patienten

In die Studie aufgenommen wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, mit einem Körpergewicht zwischen 50 und 80 kg. Abweichungen in Gewicht und Alter von $\pm 15\%$ wurden noch akzeptiert. Die Patienten sollten den Risikogruppen ASA I oder II angehören (ASA I: keine Erkrankung oder Störung des Allgemeinbefindens. ASA II: leichte bis mäßige Störungen). Die Patienten sollten herz-, nieren- und lebergesund sein und kein malignes Grundleiden haben. Bei bekanntem Drogen- oder Alkoholabusus wurden sie nicht in die Studie einbezogen.

Neben den oben genannten Vorschriften galten noch spezielle, individuelle Ausschlußkriterien: Patienten mit Anämie, Hypoalbuminämie, kardiovaskulären Erkrankungen, verlangsamter Zirkulationszeit und verstärkter Ödembildung sollten ebenfalls nicht in die Studie einbezogen werden. Nicht an der Studie teilnehmen konnten ferner Patienten, die wegen starker Schmerzen zur Prämedikation stark wirkende Analgetika oder Sedativa erhalten mußten.

2.1.2. Gruppeneinteilung

Die Vorgaben der multizentrischen Studie sahen zwei verschiedene Dosierungsschemata für Alfentanil vor und drei verschiedene Methoden der zerebralen Dämpfung.

Gruppe 1 erhielt Alfentanil in Form von Boli, Grup-

pe 2 Alfentanil in Form einer Infusion mit zwei Infusionsraten. Die Gruppen wurden weiter unterteilt in Abhängigkeit von den zur zerebralen Dämpfung verabreichten Anästhetika. Zur Anwendung kamen Halothan (H), Enfluran (E) und Etomidat (Eto).

2.1.3. Vorschriften für Prämedikation und Narkosedurchführung

Die Prämedikation war einheitlich vorzunehmen. Sie bestand aus 2 mg Flunitrazepam am Vorabend und 50 mg Promethazin, 60 Minuten vor Narkoseeinleitung. Am Operationstag wurde wie folgt vorgegangen: Nach Anlegen einer Blutdruckmanschette und Anschließen des EKGs erhielten die Patienten im Operationsvorbereitungsraum einen venösen Zugang (Abbocath 18 G) in Lokalanästhesie. Dann bekam jeder Patient in folgender Reihenfolge: 0,5 mg Atropin i.v., 1 mg Pancuronium i.v., Alfentanil (entweder einen 2,5 mg Bonus oder eine 10 minütige Schnellinfusion) und 10 mg Etomidat. Die Patienten wurden mit 100% O₂ über die Maske beatmet. Vor der Intubation erhielt jeder Patient Succinylcholin (1 mg/kg/KG). Danach erfolgte die Intubation. Die Patienten wurden nun kontrolliert beatmet mit N₂O/O₂ = 60:40% und erhielten dazu entweder Halothan, Enfluran oder Etomidat in der vorgesehenen Menge (siehe Abb. 2). In Narkose wurde den Patienten zur Blutentnahme eine Plastikverweilkanüle (Abbocath 20 G) in die A. radialis des linken Armes eingelegt an die eine Verlängerung und ein Dreiwegehahn angeschlossen waren.

<u>Praemedikation:</u>	2 mg Flunitrazepam p. o. abends 50 mg Promethazin i. m. 60 min vor Einleitung
<u>Einleitung:</u>	0,5 mg Atropin 1 mg Pancuronium
<u>Alfentanil:</u>	Gruppe 1: 2,5 mg als Bolus Gruppe 2: 10 mg als Schnellinfusion in 10 min
	10 mg Etomidat 1 mg/kg Succinylcholin Intubation, Beatmung ($N_2O : O_2 = 3 : 2$)
<u>Aufrechterhaltung:</u>	0,3 vol % Halothan oder 0,5 vol % Enfluran oder 0,3 mg/kg/h Etomidat
<u>Alfentanil:</u>	Gruppe 1: 2,5 mg als Bolus vor dem Hautschnitt, dann bei Bedarf jeweils 1 mg Gruppe 2: 6mg/Std über Perfusor, bei Bedarf zusätzlich jeweils 1 mg

Abbildung 2: Vorschrift zur Durchführung von Narkosen, bei Eingriffen länger als 20 Minuten, bei denen Alfentanil als Analgetikum eingesetzt werden sollte. Alfentanil ist entweder als Bolus oder kontinuierlich über einen Perfusor zuzuführen.

Zusätzlich ist von Anfang an, nach der Intubation, im Atemgasgemisch eine festgelegte Konzentration von $N_2O:O_2$, Halothan oder Enfluran zuzuführen. Halothan oder Enfluran können durch Etomidat ersetzt werden (Konz. siehe Abb.).

Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurden den Patienten wie bereits zuvor erwähnt, die Zusatznarkotika Halothan (0,3 Vol%), Enfluran (0,5 Vol%) oder Etomidat (0,3 mg/kg/Std) kontinuierlich zugeführt. Vor dem Hautschnitt erhielten die Patienten, die Alfentanil als Boli zugeführt bekommen sollten (Gruppe I), einen weiteren Alfentanilbolus von 2,5 mg. Bei den Patienten der Infusionsgruppe wurde die Alfentanildosis nach 10 Minuten auf 6 mg/Std. reduziert. Die Konzentration der Anästhetika war festgelegt und sollte möglichst nicht verändert werden. Eine Variationsmöglichkeit war ausschließlich bei der Dosierung von Alfentanil vorgesehen. Die Vorschriften für die Narkoseführung sind in Abb. 2 zusammengefaßt. Eine Nachinjektion von Alfentanil wurde für notwendig befunden, wenn die Frequenz und der Blutdruck anstiegen, sowie bei spontanen Bewegungen, Husten oder Würgen. Genügte ein Alfentanilbolus von 1 mg nicht, so erhielten die Patienten in Abweichung vom vorgegebenen Schema Dehydrobenzperidol (DHB). An Flüssigkeiten erhielten die Patienten 500 ml Dextran, nach vorheriger Gabe von 20 ml Promit, oder Vollelektrolytlösung. Relaxiert wurde mit Pancuronium. Der Blutdruck wurde alle 5 Minuten gemessen. Die Alfentanilinfusion wurde ca. 30 Minuten vor Operationsende abgestellt, in der Bolusgruppe wurde spätestens zu diesem Zeitpunkt ein letzter Alfentanilbolus verabreicht.

Nach der letzten Hautnaht wurden die Inhalationsanästhetika und Etomidat abgestellt und die Patienten mit O₂, ca. 6 Liter/Min., manuell beatmet. Bei ausreichender Eigenatmung (Atemzugvolumen mindestens 500 ml, Atemminutenvolumen mindestens 5 l) wurde extubiert. Extubiert wurde auch, wenn die Patienten gegen den Tubus husteten und würgten oder versuchten, den Tubus selbst zu entfernen. War die Spontanatmung bei Extubation nicht gesichert, wurde

mit kleinen Dosen Naloxon antagonisiert, bis eine suffiziente Spontanatmung vorlag. Eine insuffiziente Spontanatmung wurde als opioidbedingt angesehen, wenn die Patienten auf Aufforderung zwar tief durchatmeten, die Atmung kurz darauf aber wieder sistierte.

Waren die Patienten trotz Ansprechbarkeit bei Aufforderung, nicht in der Lage zu atmen, wurde die Atemdepression auf einen Relaxansüberhang zurückgeführt. In einem solchen Fall wurde mit 5mg Mestinin und 0,5 mg Atropin (je zur Hälfte i.v. und i.m.) antagonisiert.

Die Ansprechbarkeit wurde durch Befehle wie "Öffnen Sie die Augen", "Tief atmen", schon vor Extubation geprüft.

Räumliche und zeitliche Orientierung wurde angenommen, wenn die Patienten auf Fragen wie: "Wie heißen Sie?" (Name und Vorname), "Wo befinden Sie sich jetzt?" "Welches Datum ist heute?", "Was für ein Tag ist heute?", richtig antworten konnten.

Sobald eine suffiziente Spontanatmung sichergestellt schien und die Patienten ansprechbar waren, kamen sie in den Aufwachraum zur postoperativen Überwachung. Jeder Patient wurde dort, vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilzufuhr an gerechnet, 6 Stunden lang überwacht. In den ersten 2 Stunden erhielten die Patienten eine Sauerstoffmaske mit 4 Litern Sauerstoff pro Minute, danach sollten sie unter Raumluft atmen. Bei starken Schmerzen setzten wir folgende Analgetika, entweder intravenös oder intramuskulär ein: Pethidin, Buprenorphin, Piritramid oder Pentazocin.

2.1.4. Beobachtung und Protokollierung klinisch relevanter Parameter

Bei jedem Patienten mußten folgende Parameter beobachtet und protokolliert werden:

Während der Einleitungsphase war besonderes Augenmerk auf das Frequenz- und Blutdruckverhalten nach erstmaliger Alfentanilgabe zu richten. Bei 25% Abweichung vom Ausgangswert im wachen Zustand, wurde Bradykardie oder Tachykardie angenommen. Weiterhin wurden das Auftreten einer Thoraxrigidität nach der ersten Alfentanilgabe, der Zeitpunkt der Intubation und deren Auswirkung auf Herz- und Kreislauffunktionen protokolliert.

Während der Narkose wurden besonders aufgezeichnet:

1. Anzeichen für unzureichende Narkosetiefe (Spontanbewegungen, Husten, Würgen gegen den Tubus);
2. Anzahl und Uhrzeit der notwendigen Boli;
3. Zusatzmedikamente und deren Notwendigkeit.

Bei Narkoseende wurden folgende Zeitpunkte protokolliert:

Letzte Alfentanilgabe, das Ausschalten des Zusatznarkotikums und Extubation, Ansprechbarkeit, räumliche und zeitliche Orientierung und Abwehrbewegungen beim Aufwachen.

Im Aufwachraum wurde während der postoperativen Überwachungsphase die Atmung mittels arterieller Blutgasanalyse, der Kreislauf mittels Frequenz- und Blutdruckmessungen überwacht. Zeitpunkt, Menge und Art benötigter Analgetika wurden genau protokolliert. Auf Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Juckreiz und Schüttelfrost wurde geachtet.

2.2. Meßmethoden

2.2.1. Gewinnung von Blutproben nach Beendigung der Alfentanilzufuhr

Wir entnahmen allen Patienten zu definierten Zeitpunkten 2,5; 5; 10; 20; 30; 45; 60; 75; 90; 120; 150; 180; 240; 300; 360 Minuten nach Beendigung der Alfentanilzufuhr aus der Arterie Blutproben. Insgesamt entnahmen wir jedem Patienten 15 mal 10 ml konusheparinisiertes Blut.

2.2.2. Blutgasanalysen

Aus jeder Blutprobe wurden die Blutgase analysiert. Die Messungen führten wir an vollautomatischen Blutgasanalysatoren (AVL, Technikon) durch. Bei den Blutgasanalysen waren besonders die CO_2 -Werte zur Beurteilung der Atemdepression von Bedeutung.

2.2.3. Verarbeitung und Aufbewahrung der Proben

Nach den Blutgasanalysen wurden die Proben bei 3000 Umdrehungen/Min. 10 Minuten lang zentrifugiert, um Plasma und zelluläre Blutbestandteile zu trennen. Das Plasma wurde in Plastikröhrchen zur Aufbewahrung bei einer Temperatur von -70°C (Kelvinator) aufbewahrt und die zellulären Bestandteile (Erythrozyten und Leukozyten) wurden verworfen. Die Alfentanilkonzentrationen aller Proben eines Patienten bestimmten wir in einem Arbeitsgang.

2.2.4. Messung der Alfentanilkonzentration im Plasma

Alfentanil wurde gaschromatographisch bestimmt, nach einer von Gandolfi (19) angegebenen Methode zur Messung von Fentanyl. Diese Methode beinhaltet Extraktion, Reinigung und Anreicherung der zu messenden Substanzen vor der gaschromatographischen Analyse.

2.2.4.1. Verwendete Materialien

Zur Extraktion benötigte man: 2 N NaOH, 0,1 N HCL, Lösungsmittel und inneren Standard.

Lösungsmittel:

Das Lösungsmittel setzte sich aus 98,5 % n-Heptan, (Uvasol, Fa. Merck) und 1,5 % Isoamylalkohol reinst, zusammen.

Innerer Standard:

Als inneren Standard verwendeten wir ein freundlicherweise von der Fa. Janssen zur Verfügung gestelltes Präparat (R38527). Eine geeignete Menge dieses Präparates wurde in gepooltem Plasma gelöst. Zur Alfentanilmessung setzten wir 50 µl davon ein.

Glaswaren:

Proben und Standards wurden für die ersten 3 Extraktionsschritte in Pyrexgläsern mit PTFE-Schraubverschlüssen (Reagenzgläser 16 x 100 mm, Fa. Kremer und Kreiller, München) verarbeitet. Für den letzten Schritt verwendeten wir Spitzbodengläser der Firma Schott.

Alle Reagenzgläser wurden vor bzw. nach Benützung folgendermaßen gereinigt.: Zuerst wurden sie mindestens 4 Stunden lang in konzentrierte Chromschwef-

felsäure eingelegt, um Rückstände zu entfernen, dann wurde die Chromschwefelsäure ausgespült: 5 x pro Glas unter fließendem, kalten Leitungswasser. Danach wurde jedes Glas 50 x in sehr heißes Wasser getaucht. Das Wasser wurde nach 25 Eintauchvorgängen gewechselt. 5 x spülten wir jedes Glas mit entionisiertem Wasser und zuletzt noch einmal mit Aqua bidest. Am Ende wurden die Gläser 4 Stunden lang bei 100°C im Trockenschrank getrocknet.

2.2.4.2. Ansetzen eines Alfentanilstandards für die Eichkurve

Bei allen Versuchen wurden Standards mit einer bekannten Alfentanilmenge mitgemessen. Sie dienten zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit und Genauigkeit des Meßverfahrens und wurden zur Erstellung der Eichkurve verwendet.

Ansetzen eines Standards:

Aus der Originalalfentanillösung (Fa. Janssen, 1 ml = 0,5 mg Alfentanil) wurde 1 ml (= 500 000 ng) in einen 10 ml fassenden Meßkolben gegeben und mit 30%igem Methanol in Aqua bidest ad 10 ml aufgefüllt. Aus dieser Lösung wurden 0,5 ml (= 25000 ng Alfentanil) in einem neuen Meßkolben (10 ml) mit 30%igem Methanol auf 10 ml aufgefüllt. 1 µl dieser Lösung enthielt 2,5 ng Alfentanil. Dies war die Stammlösung für die Anfertigung eines Standards. In jeder Meßreihe wurden 3 Standards mitgemessen zu 25 ng (= 10 µl), 50 ng (= 20 µl) und 100 ng (= 40 µl).

2.2.4.3. Extraktion der Alfentanilmenge aus dem Plasma

Der von Gandolfi (19) vorgeschlagene Extraktionsweg wurde in Vorversuchen (Rödig, Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München 1986) für die Alfentanilmessung abgeändert. Es zeigte sich nämlich, daß man durch Erhöhung der NaOH-Menge von 0,5 auf 1,5 ml und durch Verminderung der HCL-Menge und der Lösungsmittelmenge von je 5 ml auf 3 ml eine deutliche Steigerung der Ausbeute an Alfentanil, bei einem niedrigerem Verbrauch an Chemikalien, erreichen konnte. Zur Extraktion wurden in Probe 1 bis 7 0,5 ml Plasma, ab Probe 8 bis 12 1 ml Plasma und von den beiden letzten Proben 13 und 14 je 1,5 ml Plasma eingesetzt. In 3 zusätzliche Reagenzgläser kamen 10, 20 und 40 µl eines Alfentanilstandards. Dann folgten: 50 µ innerer Standard, 1,5 ml einer 2.0 N NaOH und 3 ml des Lösungsmittelgemisches.

Jedes Reagenzglas wurde luftdicht verschlossen und 10 Minuten geschüttelt (3 D Schüttelmaschine, Fa. Desaga, Heidelberg). In diesem Schritt wird Alfentanil in die Form der undissoziierten, fettlöslichen Base übergeführt, die im Lösungsmittel hervorragend löslich ist. Anschließend wurde 10 Minuten zentrifugiert (3000 Umdrehungen/Min., Zentrifuge: Varifuge rs, Fa. Hearaeus Christ, Osterode). Nach dem Zentrifugieren wurden die Deckel abgeschraubt und die Trennung der wässrigen von der Lösungsmittelphase durch Einfrieren bei -70°C für 1/2 Stunde bewerkstelligt.

Die obere, flüssige Heptanphase wurde von der gefrorenen, wässrigen Phase in neue, 3,0 ml einer 0.1 N HCL enthaltende Pyrexgläser dekantiert. Nach jeweils 10-minütigem Schütteln und zentrifugieren bei 3000 g, befand sich das Alfentanil in der Salzsäure. Durch die Salzsäure wird Alfentanil in

die wasserlösliche, kationische Form übergeführt. Die Lösungsmittelphase wurde mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt und verworfen.

Im nächsten Arbeitsgang wurde der pH-Wert der Salzsäurelösung durch 1,5 ml der 2.0 N NaOH in den stark alkalischen Bereich verschoben und 3 ml Lösungsmittel zugegeben. Nach zehnminütigem Schütteln und zentrifugieren wurde das in der Lösungsmittelphase gelöste Alfentanil mittels Eppendorf-Pipetten in Spitzbodengläser übergeführt und unter Stickstoff bei 45°C zur Trockene gebracht. Das Alfentanil im Rückstand wurde in 200 µl Äthanol unter Schütteln gelöst (Reax 1 R, Fa. Heidolph).

Diese äthanolische Lösung wurde wieder unter den oben genannten Bedingungen eingedampft und sofort nach Erreichen der Trockene in 20 µl Äthanol aufgenommen. Davon nahmen wir ca. 6 µl in eine 10 µl Hamilton-Spritze auf und injizierten es in das gaschromatographische System.

2.2.4.4. Die gaschromatographische Alfentanilmessung

Der Gaschromatograph, Typ 5840A von Hewlett-Packard war mit einem Stickstoff-Phosphor-selektiven Flammenionisationsdetektor ausgestattet.

Zur Trennung verwendeten wir eine 2 m lange, silanisierte Quarzglassäule mit einem Innendurchmesser von 2 mm, die mit 3 % OV-17 auf Gaschrom Q 80/100 mesh, gepackt war. Der Injektionsteil und der Detektor wurden auf einer Temperatur von 290 respektive 300°C, der Säulenofen von 270°C gehalten.

Die Durchflußrate des Trägergases Helium war 30 ml/Min, der Wasserstofffluß 3ml/Min., der Luftfluß 50 ml/Min.

Der Gaschromatograph ist mit einem Rechner und einem Schreiber ausgestattet, der die Peaks des

Alfentanils und des inneren Standards ausdrückt, die Flächen der Peaks berechnet und die Anteile jeder Substanz in Prozent angibt. Der Alfentanilpeak erschien nach 4,5 - 5 Min., der innere Standard nach 6,5 - 7 Minuten (Bild 3).

2.2.5. Berechnung der Plasmakonzentration und der Eliminationshalbwertszeit

Aus den vom Gaschromatographen ermittelten Flächen des Alfentanils und des inneren Standard wurde das Verhältnis der Alfentanilfläche zur Fläche des inneren Standards für jede Probe und jeden Standard gebildet. Als nächstes errechneten wir mit einem Taschenrechner (Hewlett-Packard, 29 C) aus allen Standards mittels linearer Regression eine Eichgerade (Abb. 4). Der Mittelwert der Verhältnisse Alfentanil zu inneren Standard wurde aus 18 Messungen mit einer Alfentanilkonzentration von 25 ng ermittelt und ist 0,2540, die Standardabweichung ist 0,016 und der Variationskoeffizient ist 6,3%. Bei den 16 Standardmessungen mit einer Alfentanilkonzentration von 50 ng ist der Mittelwert von Alfentanil zu innerem Standard 0,5003, die Standardabweichung 0,0267 und der Variationskoeffizient 4,4%. Bei 19 Messungen mit einer Alfentanilkonzentration von 100 ng ist der Mittelwert 1,0863, die Standardabweichung 0,0854 und der Variationskoeffizient 7,9%. Über diese Eichgeraden ermittelten wir dann die Konzentrationen der einzelnen Proben, bezogen auf 1 ml Plasma. Die Eliminationshalbwertszeit erhielten wir durch exponentiell-lineare Regression der geraden Kurvenabschnitte, nach Abschluß der Distribution, aus folgender Beziehung: $T_{1/2\beta} = \ln 2 \text{ Vol/d.}$

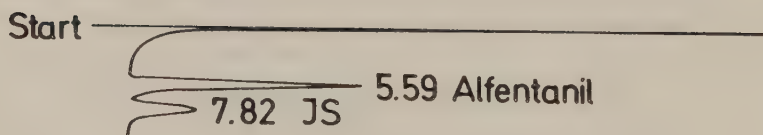


Abbildung 3: Chromatogramm von Alfentanil und dem inneren Standort (IS) mit den Retentionszeiten.

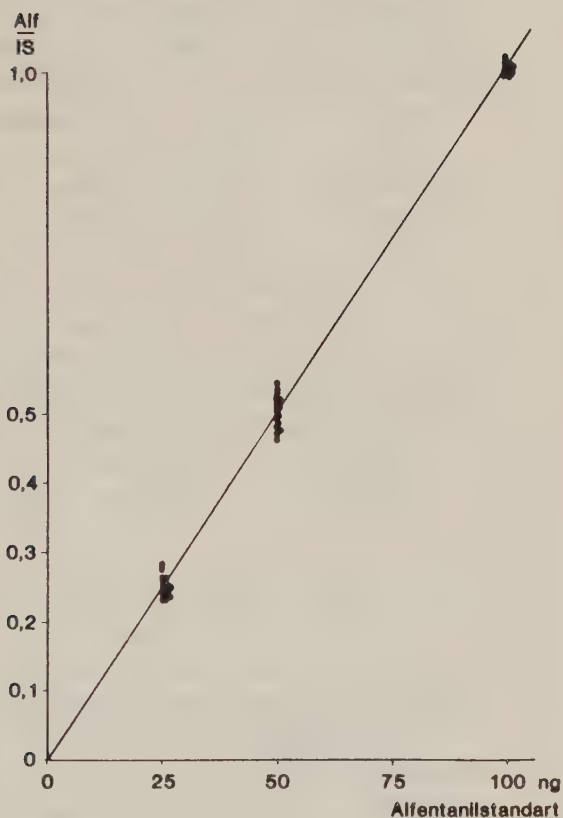


Abbildung 4: Darstellung der Eichgeraden aus drei verschiedenen Alfentanilstandarts (Alfentanilkonzentrationen 25 ng, 50 ng, 100 ng) und den dazugehörigen Verhältnissen von Alfentanil / innerem Standart.

3. Ergebnisse

3.1. Patientendaten

Insgesamt 26 Patienten erhielten im Rahmen verschiedener Narkosen Alfentanil. Bei 14 Patienten wählten wir Alfentanilboli als Applikationsform. 12 Patienten verabreichten wir Alfentanil als Infusion über einen Perfusor. Je 4 Patienten der Bolusgruppe (Gruppe H-1) und der Infusionsgruppe (Gruppe H-2) bekamen zu Alfentanil und dem Lachgas/O₂-Gemisch zusätzlich 0,3 Vol% Halothan. Bei 6 weiteren Patienten der Gruppe 1 (Gruppe E-1) und 4 Patienten der Gruppe 2 (Gruppe E-2) wurde zusätzlich zum Lachgas/O₂-Gemisch 0,5 Vol% Enfluran zugesetzt. Je 4 Patienten der Bolus- und Infusionsgruppen (Eto-1 und Eto-2) erhielten anstelle von Halothan oder Enfluran eine Etomidatinfusion, mit einer Infusionsrate von 0,3 mg/kg/Std.. Unsere Studie umfaßt also folgende Prüfgruppen: H-1, H-2, E-1, E-2, Eto-1 und Eto-2.

3.1.1. Patienten und Operationen in den Halothangruppen

Die Gruppe H-1 bestand aus 4 männlichen Patienten, mit einem Alter zwischen 27 und 50 Jahren und einem Gewicht zwischen 65 und 80 kg (Tab. 1). Die Narkosedauer lag zwischen 76 und 255 Min. Die Gruppe H-2 bestand aus 2 männlichen und 2 weiblichen Patienten. Das Körpergewicht der Patienten bewegte sich zwischen 54 und 85 kg. Die Patienten in Gruppe H-2 waren älter als die Patienten in Gruppe H-1.

Die Narkosezeit der Gruppe H-2 betrug im Medianwert 156,5 Min.. Die längste Narkose dauerte 170 Min., die kürzeste 120 Min. In Gruppe H-1 liegt der

Median der Narkosezeit bei 118 Min., die längste Narkose dauerte 255 Min., die kürzeste 76 Min. Die Narkosezeiten beider Gruppen unterschieden sich im Mittel um 25 %. Vergleicht man noch die Medianwerte der Operationszeiten, so ergibt sich, daß die Operationszeiten der Gruppe H-2 im Median 38 % länger sind, als die der Gruppe H-1. Die Operationen in Gruppe H-2 waren größtenteils zeitaufwendiger, von der Art des Eingriffs her eher weniger belastend (Tab. 2).

3.1.2. Patientendaten und Operationen in den Enflurangruppen

Die Gruppe E-1 bestand zur Hälfte aus männlichen und weiblichen Patienten im Alter zwischen 26 und 46 Jahren (Tab. 3). Die Gruppe E-2 umfaßte ausschließlich weibliche Patienten. Die Patienten der Gruppe E-1 waren deutlich jünger, als die der Gruppe E-2. Die Narkosezeit war in Gruppe E-1 um 29 % und die Operationszeit um 26 % kürzer als in der Gruppe E-2. Gut vergleichbar sind die Operationen (Tab. 4) der ersten 3 Patientinnen der Gruppe E-1 mit den ersten 2 Patienten der Gruppe E-2. Bei den letzten 3 Operationen in Gruppe E-1 handelt es sich um Korrekturen von Verletzungen. Diese Operationen sind für den Patienten intraoperativ nicht sehr belastend. Bei den letzten beiden Eingriffen in der Gruppe E-2 handelte es sich um Eingriffe, die intraoperativ ebenso wie postoperativ starke Schmerzen verursachen und deshalb einen großen Analgetikabedarf verursachen können.

3.1.3. Patientendaten und Operationen in den Etomidatgruppen

Gruppe Eto-1 bestand aus drei Männern und einer Frau (Tab. 5). Die Gruppe Eto-2 bildeten drei weibliche und ein männlicher Patient. Die Patienten der Gruppe Eto-1 waren im Schnitt deutlich jünger, schwerer und größer als die der Gruppe Eto-2. Die Narkosezeiten der Gruppe Eto-1 liegen in 3 von 4 Fällen deutlich unter denen der Gruppe Eto-2, ebenso wie die Operationszeiten. Bei 2 Patienten der Gruppe Eto-2 (Eto 2-1 und Eto 2-3) fallen deutliche Unterschiede zwischen Narkose und Operationszeit auf. Im Fall der Patientin Eto 2-1, bei der eine Skoliose nach Harrington operiert wurde (Tab. 6), wird eine lange Narkosevorbereitungszeit benötigt, um das erforderliche Monitoring zu installieren und die notwendigen Zugänge legen zu können. Im 2. Fall, einer subtotalen Strumektomie, lagen keine zwingenden Gründe für die lange Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Schnitt vor. Die Operationen der Gruppe Eto-1 gelten als nicht besonders schmerzhaft. Besonders hervorzuheben sind in Gruppe Eto-2 die Antrumresektion mit Vagotomie (AV-Resektion) (Eto 2-4). Eine AV-Resektion ist ein schmerzhafter Oberbaucheingriff. Häufig haben solche Patienten postoperativ, wegen der starken Schmerzen, die bei jeder Atemexkursion auftreten, Atembeschwerden und erhöhte PCO_2 -Werte.

3.2. Narkoseeinleitung und Narkoseverlauf

3.2.1. Einleitungsphase

Alle Patienten der Bolusgruppen zeigten nach dem

ersten Alfentanilbolus von 2,5 mg deutliche Müdigkeit und waren 1 bis 2 Minuten nach der Injektion von 10 mg Etomidat nicht mehr ansprechbar, hatten keinen Lidreflex mehr und konnten mit Maske beatmet und nach Succinylcholingabe intubiert werden. Bei 11 Patienten der Infusionsgruppen, die 10 mg Alfentanil in 10 Minuten erhielten, verlief die Einleitung ähnlich problemlos. Nur bei einer Patientin der Gruppe Eto-2 (Eto 2-3) mußte schon zur Einleitung 5 mg Dehydrobenzperidol (DHB) verabreicht werden, weil mit den vorgeschriebenen Alfentanil- und Etomidatdosen keine ausreichende zerebrale Dämpfung erzielt werden konnte und sie auf einen Intubationsversuch mit starkem Blutdruck- und Frequenzanstieg reagierte (Abb. 5f). 14% der Patienten wurden nach 2,5 mg Alfentanil, innerhalb 30 Sekunden injiziert, bradykard (Abb. 5e, Tab. 7a). Während der 10-minütigen Alfentanilschnellinfusion in den Gruppe H-2, E-2, Eto-2 wurden 8 % der Patienten bradykard (Tab. 7 b). Bei Betrachtung der Blutdruckkurven zum Intubationszeitpunkt, also kurz nach der ersten Alfentanilzufuhr, sieht man, daß bei 10 von 14 Patienten der Bolusgruppen und 8 von 12 Patienten der Infusionsgruppen der systolische und der diastolische Blutdruck deutlich absinken (Abb. 5a bis 5f).

Bei 14 % der Patienten der Bolusgruppe und 25 % der Patienten in der Infusionsgruppe stellte sich nach Alfentanilzufuhr Thoraxrigidität ein (Tab. 7a und 7b).

Bei allen Gruppen betrug die Zeit vom Beginn der Narkoseeinleitung bis OP-Anfang um die 40 Minuten (Medianwert) (vergleiche Tab. 8a und 8b, Beginn der Narkose und Operationsbeginn).

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Narkosezeit (Min)	OP-Zeit (Min)
<u>Gruppe H-1</u>						
H 1-1	m	33	80	184	125	68
H 1-2	m	50	70	172	110	64
H 1-3	m	27	65	175	255	175
H 1-4	m	29	72	175	76	25
Median:		31	71	175	118	66
Spannweite:		27-50	65-80	162-184	76-255	25-175
<u>Gruppe H-2</u>						
H 2-1	m	41	75	175	152	99
H 2-2	w	47	65	156	161	115
H 2-3	w	46	54	156	120	80
H 2-4	m	55	85	180	170	115
Median:		46,5	70	165,5	157	107
Spannweite:		41-55	54-85	156-180	120-170	80-115

Tabelle 1: Patienten der Gruppe H-1 und H-2, die zusätzlich zum Alfentanil Halothan erhalten hatten. Aus der Tabelle geht hervor, daß die Patienten der Gruppe H-2 deutlich älter waren, und Narkose- und Operationszeiten dieser Gruppe deutlich über denen der Gruppe H-1 lagen.

Gruppe H-1

- H 1-1 : OP nach Chiari bei Hüft dysplasie
- H 1-2 : Herniotomie
- H 1-3 : Selektive, proximale Vagotomie mit Pyloroplastik
- H 1-4 : Materialentfernung

Gruppe H-2

- H 2-1 : Herniotomie
- H 2-2 : Vaginale Uterusexstriktion mit vorderer und hinterer Scheidenplastik
- H 2-3 : Herniotomie
- H 2-4 : Subtotale Strumektomie

Tabelle 2: Operationen, bei denen zur Narkoseaufrechterhaltung 0.3 Vol. % Halothan verwendet wurde.

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Narkosezeit (Min)	OP-Zeit (Min)
<u>Gruppe E-1</u>						
E 1-1	w	29	50	153	180	130
E 1-2	w	46	75	156	210	165
E 1-3	w	39	58	175	109	85
E 1-4	m	44	78	176	105	65
E 1-5	m	26	68	180	235	180
E 1-6	m	26	64	183	87	55
Median:		34	66	175	142	107
Spannweite:		26-46	50-78	153-183	87-235	55-180

Gruppe E-2

E 2-1	w	55	74	164	170	130
E 2-2	w	45	72	-	185	127
E 2-3	w	37	65	165	215	16
E 2-4	w	53	90	169,5	230	160
Median:		49	73	165	200	145
Spannweite:		37-55	65-90	165-169,5	170-230	127-16

Tabelle 3: Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, sowie Narkose- und Operationszeiten der Patienten, die zu Narkoseaufrechterhaltung 0,5 Vol.% Enfluran erhalten hatten. Auch hier finden sich in der Gruppe E- deutlich ältere Patienten ; Narkose- und OP-Zeiten waren in dieser Gruppe länger.

Gruppe E-1

E 1-1 :	Subtotale Strumektomie
E 1-2 :	Subtotale Strumektomie
E 1-3 :	Cholecystektomie
E 1-4 :	Osteosynthese am Sprunggelenk
E 1-5 :	Band- und Meniskusnaht
E 1-6 :	Korrektur einer Zehenbeugekontraktur

Gruppe E-2

E 2-1 :	Subtotale Strumektomie
E 2-2 :	Cholecystektomie
E 2-3 :	Vaginale Uterusexstirpation mit vorderer und hinterer Scheidenplastik
E 2-4 :	Laparotomie zur Douglasverödung

Tabelle 4: Operationen, bei denen die Narkosen mit Enfluran und Lachgas aufrechterhalten wurden.

	Geschlecht	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Narkosezeit (Min)	OP-Zeit (Min)
<u>Gruppe Eto-1</u>						
Eto 1-1	m	18	70	177	104	84
Eto 1-2	m	37	77	176	144	102
Eto 1-3	w	27	60	168	186	135
Eto 1-4	m	27	85	179	200	150
Median:		27	73	176,5	165	119
Spannweite:		18-37	60-85	168-179	104-200	84-150

Gruppe Eto-2

Eto 2-1	w	17	49	166	360	230
Eto 2-2	m	37	83	-	60	30
Eto 2-3	w	38	54	156	211	165
Eto 2-4	w	46	60	156	290	247
Median:		37,5	57	156	250	197
Spannweite:		17-46	49-83	156-166	60-360	30-247

Tabelle 5: Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe, Narkose- und Operationszeiten der Patienten, die als Zusatzanästhetikum Etomidat erhalten hatten. Aus der Tabelle geht hervor, daß die wesentlich ältere Patienten der Gruppe Eto-2, deren Gewicht im Schnitt auch deutlich unter den der Gruppe Eto-1 lag, erheblich längere Narkose- und Operationszeiten aufwiesen.

Gruppe Eto-1

- Eto 1-1 : Osteosynthese, Sprunggelenk
- Eto 1-2 : Herniotomie
- Eto 1-3 : Subtotale Strumektomie
- Eto 1-4 : Parotidektomie

Gruppe Eto-2

- Eto 2-1 : Skoliose-Korrektur nach Harrington
- Eto 2-2 : Entfernung einer Parotiszyste
- Eto 2-3 : Subtotale Strumektomie
- Eto 2-4 : Antrumresektion mit Vagotomie

Tabelle 6: Operationen, bei denen die zerebrale Dämpfung mit Lachgas und Etomidat durchgeführt wurde.

In den beiden Halothangruppen kamen die Patienten bis OP-Beginn mit der vorgeschlagenen Alfentanilmenge aus, Blutdruck und Puls waren stabil. In Gruppe E-1 benötigten 3 von 6 Patienten zusätzlich Alfentanil vor OP-Beginn, weil sie mit dem Blutdruck anstiegen und tachykard waren. In Gruppe E-2 kamen alle Patienten mit der Alfentanilinfusion aus, obwohl wir auch hier bei 2 Patienten (E 2-3, E 2-4) mehr oder weniger deutliche Kreislaufreaktionen sahen. In Gruppe Eto-1 benötigten 3 von 4 Patienten und in Gruppe Eto-2 2 von 4 Patienten zusätzliche Alfentanilboli, um eine störungsfreie Narkose zu erhalten, d.h. bei den Patienten aus Gruppe Eto-1 (Eto 1-2, Eto 1-3, Eto 1-4) reichten 2,5 mg Alfentanil nicht aus, einen stabilen Kreislauf zu gewährleisten. Sie reagierten mit deutlichen Blutdruck- und Frequenzanstiegen, obwohl sie zu dieser Zeit keinen operativen Belastungen ausgesetzt waren.

Insgesamt kann man sagen, daß in den Bolusgruppen bei 5 von 14 Patienten 2,5 mg Alfentanil, 60 % N₂O in O₂ und Zusatzanästhetikum nicht ausreichten, die Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn (40 Minuten) zu überbrücken (Tab. 8a).

Bradycardie Thoraxrigidität spontan.Beweg. Schlucken

Gruppe H-1

H	1-1	+	-	-	-
H	1-2	-	-	-	-
H	1-3	-	-	-	-
H	1-4	-	-	-	-

Gruppe E-1

E	1-1	-	-	-	-
E	1-2	+	+	+	+
E	1-3	-	-	-	-
E	1-4	-	-	-	-
E	1-5	-	-	-	-
E	1-6	-	-	-	-

Gruppe Eto-1

Eto	1-1	-	-	-	-
Eto	1-2	-	+	-	-
Eto	1-3	-	-	+	+
Eto	1-4	-	-	-	-

Tabelle 7 a: Komplikationen bei der Narkoseeinleitung der Patienten, deren Narkose mit einem Alfentanilbolus von 2,5 mg eingeleitet wurde (Gruppe 1).

	Bradycardie	Thoraxrigidität	spontan.Beweg.	Schlucken, Husten
--	-------------	-----------------	----------------	----------------------

Gruppe H-2

H	2-1	-	+	-	-
H	2-2	-	-	-	-
H	2-3	-	-	-	-
H	2-4	-	-	-	-

Gruppe E-2

E	2-1	-	+	-	-
E	2-2	-	-	-	-
E	2-3	-	-	-	-
E	2-4	-	+	-	-

Gruppe Eto-2

Eto	2-1	-	-	-	-
Eto	2-2	+	-	-	+
Eto	2-3	-	-	-	-
Eto	2-4	-	-	-	-

Tabelle 7 b: Komplikationen bei der Narkoseeinleitung der Patienten, bei denen Alfentanil zur Narkoseeinleitung als Schnellinfusion verabreicht wurde (Gruppe 2).

	Zeit zwischen Narkose- einleitung und OP-Beginn (Min)	zusätzlich verabreichte Alfentanilboli während d. Einleitung (1 mg)
<u>Gruppe H-1</u>		
H 1-1	40	-
H 1-2	30	-
H 1-3	75	-
H 1-4	40	-
Median:	40	-
<u>Gruppe E-1</u>		
E 1-1	40	2
E 1-2	45	2
E 1-3	36	1
E 1-4	36	-
E 1-5	40	-
E 1-6	30	-
Median:		2
<u>Gruppe Eto-1</u>		
Eto 1-1	20	-
Eto 1-2	40	2
Eto 1-3	40	1
Eto 1-4	45	1,5
Median:		1,5

Tabelle 8 a: Diese Tabelle gibt Auskunft über die Zeiten zwischen Narkoseeinleitung und OP-Beginn in der Gruppe, die zur Narkoseeinleitung einen Alfentanilbolus erhalten hatte. Auffällig ist, daß besonders in Gruppe Eto 1, 3/4 der Patienten zusätzlich Alfentanilboli benötigten.

Zeit zwischen Narkose- einleitung und OP-Beginn (Min)		zusätzlich verabreichte Alfentanilboli während d Einleitung (1 mg)	
<u>Gruppe H-2</u>			
H	2-1	45	-
H	2-2	30	-
H	2-3	35	-
H	2-4	60	-
Median:		40	-
 <u>Gruppe E-2</u>			
E	2-1	40	-
E	2-2	60	-
E	2-3	35	-
E	2-4	40	-
Median:		40	
 <u>Gruppe Eto-2</u>			
Eto	2-1	65	1
Eto	2-2	30	-
Eto	2-3	40	-
Eto	2-4	40	2
Median:		40	1,5

Tabelle 8 b: In dieser Tabelle sieht man die Zeiten zwischen Narkoseeinleitung und OP-Beginn der Patienten, die zur Narkoseeinleitung eine Alfentanil-Schnellinfusion erhalten hatten. Auch hier benötigten die Patienten der Etomidatgruppe zusätzlich Alfentanil

3.2.2. Narkoseverlauf

3.2.2.1. Halothangruppen

Die Gruppe H-1 benötigte sowohl von der Gesamtmenge, wie auch von der Menge pro Narkosezeit pro Kg Körpergewicht deutlich weniger Alfentanil als die Gruppe E-1. Kein Patient dieser Gruppe benötigte DHB. Die Halothankonzentration mußte nur in einem Fall (H 1-2) kurzfristig erhöht werden. Die gesamte verabreichte Alfentanilmenge (Medianwert) der Gruppe H-2 ist 3 x so groß wie die der Gruppe H-1 (Tab. 9a), die Menge bezogen auf Narkosezeit und Körpergewicht ist 2,5 x so groß wie in H-1. Obwohl die Gesamtmenge der Gruppe E-2 größer ist, als die in Gruppe H-2, übersteigt die Alfentanilmenge pro Körpergewicht pro Narkosezeit der H-2-Gruppe die der E-2-Gruppe, ein Beleg für die Überdosierung in der H-2-Gruppe! Es sei hier angemerkt, daß die hochdosierte Alfentanilinfusion in der Gruppe H-2, auch in Anbetracht der relativ kleinen Eingriffe (Tab. 2), wohl eine Überdosierung darstellt (2 Patienten dieser Gruppe erlitten postoperativ einen Atemstillstand).

In der H-2-Gruppe genügte bei 3 von 4 Patienten die Alfentanilinfusion, zusätzliche Boli waren nicht erforderlich. Nur die Patientin H 2-2, bei der eine vaginale Uterusexstirpation mit vorderer und hinterer Scheidenplastik durchgeführt wurde, benötigte zusätzlich 2 mg Alfentanil. Bei dieser Patientin mußte zusätzlich die Halothankonzentration kurzfristig von 0,3 Vol% auf 0,6 Vol.% erhöht werden.

	Alfentanil Gesamtmenge	Alfentanil- Narkosezeit $\mu\text{g/kg/Min}$	1 mg Boli	DBH	Halothan Vol. %
H 1-1	9	0.9	4	-	0.3
H 1-2	6	0.78	1	- kurz	1.0
				sonst	0.3
H 1-3	8	0.48	3	-	0.3
H 1-4	6	1.10	1	-	0.3
Median:	7	0.84	2	-	0.3
Spannw.:	6-9	0.48-1.10	1-4	-	
H 2-1	21	1.82	0	-	0.3
H 2-2	24	2.29	2	-	0.3-0.6
H 2-3	18	2.78	0	-	0.3
H 2-4	21.5	1.48	0	-	0.3
Median:	21	2.05	1	-	0.3
Spannw.:	18-24	1.48-2.78	0-2	-	

Tabelle 9 a: Anästhetikabedarf während der Operationszeit, bei Patienten, die zur Aufrechterhaltung der Narkose zu Alfentanil, Halothan erhalten hatten.

Der Narkoseverlauf war bei 3 von 4 Patienten der Halothangruppe 1 nicht zufriedenstellend. Es kam intraoperativ zu deutlichen Blutdruckschwankungen und Frequenzanstiegen (systolischer Blutdruck 30 mmHg über dem Ausgangsdruck). In einigen Fällen mußten in 10 minütigen Abständen Alfentanilboli gegeben werden um Blutdruckanstiege zu beheben (Abb. 5a). In Gruppe H-2 sieht man bei 3 von 4 Narkosen während der Operationszeit kaum Blutdruck- und Frequenzanstiege (maximal 10 mmHg über dem Ausgangsdruck). Die Narkosen verliefen intraoperativ gut.

3.2.2.2. Enflurangruppen

In Gruppe E-1 wurde sowohl von der Gesamtmenge, wie von der Menge bezogen auf Narkosezeit und Körpergewicht, soweit es die Bolusgruppen betrifft, mit 1,2 µg/kg/Min. (Median) am meisten Alfentanil verbraucht (Tab. 9b).

In den Gruppen H-1 und Eto-1 bekamen die Patienten 0,84 bzw. 0,87 µg/kg/Min. (Median). Die Patientin E 1-2 benötigte als einzige der Gruppe E-1 zusätzlich DHB. Außerdem mußte die Verdampferkonzentration, von Anfang an, auf 1,8 bis 2,0 Vol% erhöht werden. Alle anderen Patienten dieser Gruppe kamen mit der vorgesehenen Enflurankonzentration aus. Doch mußten in der Bolusgruppe zum Teil Boli in ca. 15 minütigen Abständen gegeben werden (siehe Abb. 5b). Die Patienten der Gruppe E-2 erhielten in der Regel mehr Alfentanil, als die der Gruppe E-1. In keinem Fall mußte einem Patienten der Gruppe E-2 intraoperativ zusätzlich DHB gegeben werden, oder die Enflurankonzentration erhöht werden. 2 von 4 Patienten der Gruppe E-2 benötigten zusätzlich zur Infusion noch weitere Alfentanilboli.

	Alfentanil Gesamt (mg)	Zusatzboli (mg)	Alf/kg/ Narkosezeit (µg/kg/Min)	Enfluran Vol. %	DHBM (mg)
E 1-1	13	8	1.44	0.5	
E 1-2	13	8	0.83	1.8-2.0	7.
E 1-3	9	4	1.42	0.5	
E 1-4	8	3	0.98	0.5	
E 1-5	14	9	0.88	0.5	
E 1-6	8	3	1.44	0.5	
Median:	11	6	1.20	0.5	7.
Spannw.:	8-14	3-9	0.83-1.44	0.5-2.0	
E 2-1	23	1	1.83	0.5	
E 2-2	25	1	1.87	0.5	
E 2-3	28	2	2.0	0.5	
E 2-4	28	0	1.35	0.5	
Median:	26.5	1	1.85	0.5	
Spannw.:	23-28	0-2	1.35-2.0	-	

Tabelle 9 b: Anästhetikabedarf während der Operationszeit bei Patienten, die zusätzlich zum Alfentanil Enfluran erhalten hatten.

Bei 3 von 6 Patienten der Gruppe E-1 sind intraoperativ deutliche Kreislaufschwankungen zu sehen (Abb. 5c). Bei 2 Patienten (E 1-1, E 1-4) fiel ein deutlicher Blutdruckanstieg zu OP-Beginn auf, der bis gegen Ende der OP anhielt. Das Bild der Kreislaufparameter in Gruppe E-2 unterscheidet sich deutlich von dem der Gruppe E-1 (Abb. 5c und 5d). In Gruppe E-2 sind die Blutdruckwerte aller 4 Patienten während der gesamten Operationszeit relativ stabil, die Anzahl der Blutdruckspitzen war geringer als in der Bolusgruppe.

3.2.2.3. Etomidatgruppen

Bei Betrachtung der Alfentanildosen (Tab. 9c) sieht man, daß die Etomidatgruppe 1 eine der Gruppe H-1 vergleichbare Alfentanildosis erhielt. In Gruppe Eto-1, also bei den Patienten, bei denen Alfentanil als Bolus verabreicht wurde, hatte die Narkose bei 3 von 4 Patienten (Eto 1-1, Eto 1-3, Eto 1-4) einen sehr unruhigen Verlauf. In Abständen von weniger als 15 Minuten mußten Alfentanilboli gegeben werden, um systolische Blutdruckspitzen zu senken (Abb. 5e und 5f). Die Gruppe Eto-2 erhielt 3 x soviel Alfentanil wie die Gruppe Eto-1. Bei 2 von 4 Patienten in der Gruppe Eto-2 mußten zusätzliche Alfentanilboli gegeben werden. Eine Patientin (Eto 2-4) erhielt während einer AV-Resektion zusätzlich zur Alfentanilinfusion 11 mg Alfentanil (1 mg Boli in kurzen Abständen) und 5 mg DHB. Erst nach der DHB-Gabe konnte die Narkosetiefe als ausreichend betrachtet werden. Die Etomidatinfusionsraten beider Gruppen waren nicht verändert worden.

Eto 1	Gesamtmenge Alf (mg)	Zusatzboli (1mg) Gesamt	Alf/kg/ Narkosezeit µg/kg/Min	Etomidat (mg)	DE (mg)
Eto 1-1	8,5	3 1/2	1,17	40	-
Eto 1-2	10,0	5	0,9	55	-
Eto 1-3	10,5	5	0,85	55	5
Eto 1-4	12,0	7	0,71	92	-
Median:	10,0	5	0,87	55	-
Spannw.:	8,5-12,0	3,5-7	0,71-1,17	40-92	5
Eto 2-1	45,7	4	2,6	92,5	-
Eto 2-2	14,0	0	2,81	38,0	-
Eto 2-3	25,0	0	2,19	74,0	10
Eto 2-4	43,5	11	2,5	94	5
Median:	29	7,5	2,55	83	7,5
Spannw.:	14,0-45,7	4-11	2,19-2,81	28,0-94	10-5

Tabelle 9 c: Anästhetikabedarf, während der Operation bei Patienten, die Alfentanil und eine Etomidatinfusion erhalten hatten.

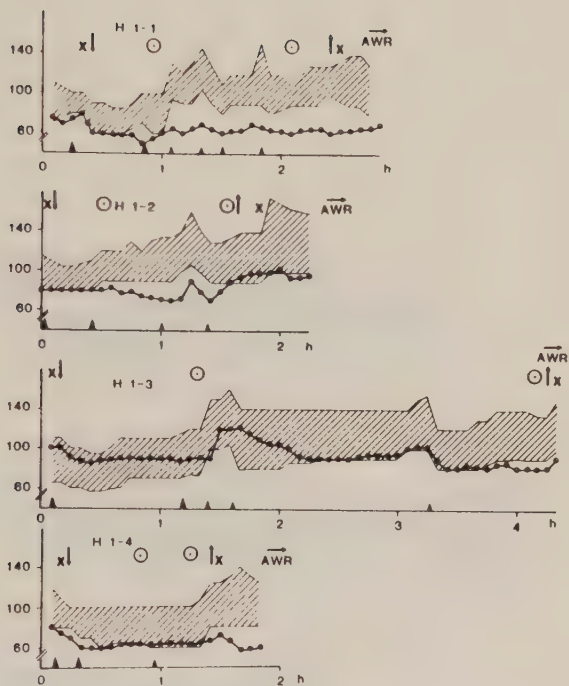


Abbildung 5 a: Frequenz- und Blutdruckverhalten von den Patienten, die während der Narkose Alfentanilboli und 0.3 Vol.% Halothan erhalten hatten. Zu beachten ist der unruhige Narkoseverlauf der Patienten H 1-1 und H 1-2, sowie die häufige Gabe von 1 mg Boli.

Für die Abbildung 5 a - 5 f gilt:

Große Spitzen = 2,5 mg Alfentanilbolus;
 kleine Spitzen = 1 mg Alfentanilbolus;
 durchgezogene Linie = Alfentanilerhaltungs-
 infusion; x = Narkoseanfang und -ende; =
 Intubation; = Extubation; O = OP-Beginn
 und -Ende; AWR = Aufwachraum.

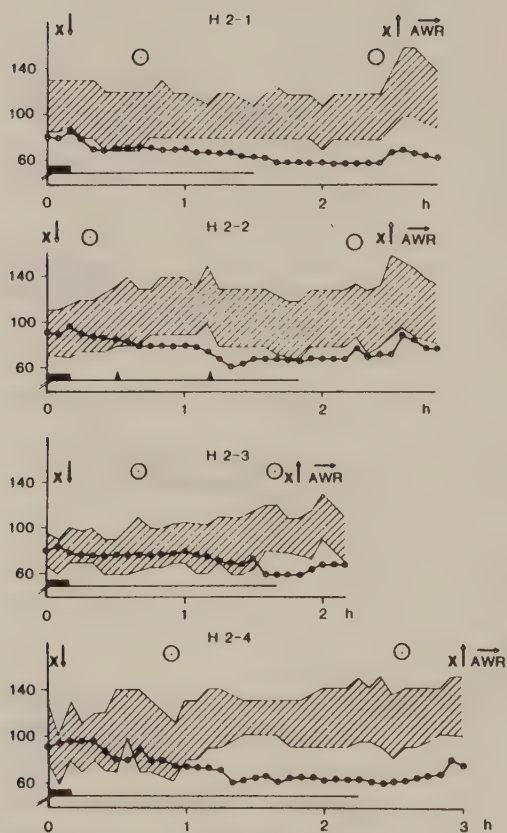


Abbildung 5 b: Frequenz- und Blutdruckverhalten von Patienten, die eine Alfentanilinfusion und 0,3 Vol. % Halothan erhalten hatten. Die Blutdruckspitzen sind im Vergleich zu Abb. 5 a deutlich niedriger und die Frequenzen nahezu gleichbleibend.

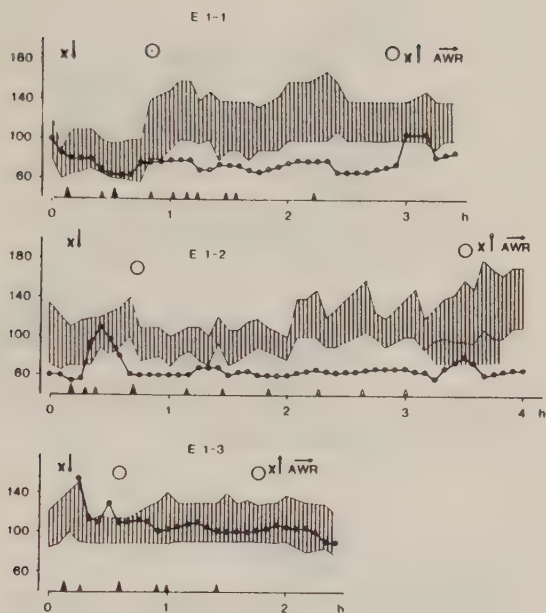
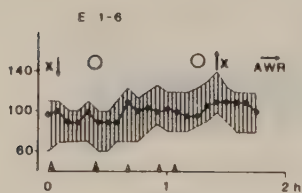
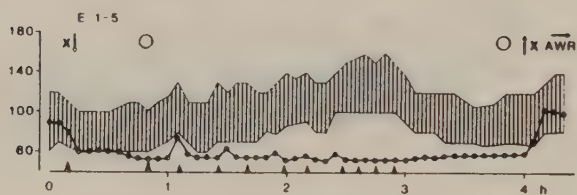
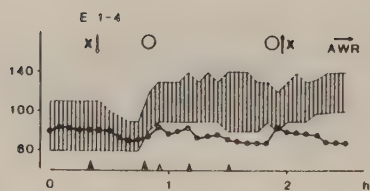


Abbildung 5 c +

Fortsetzung:

Narkoseverläufe von Patienten, die 0,5 Vol. % Enfluran im Atemgemisch und Alfentanilboli bekamen. In 5 von 6 Fällen sieht man Blutdruckschwankungen mit deutlicher Blutdruckerhöhung. Die notwendigen 1 mg Boli mußten in kurzen Abständen gegeben werden.



Fortsetzung Abbildung 5 c

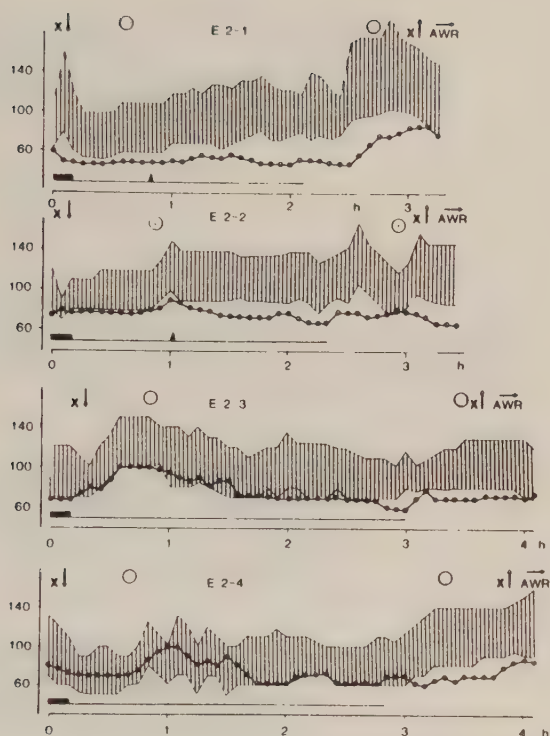


Abbildung 5 d: Narkoseverläufe von Patienten, die zur Narkoseaufrechterhaltung Enfluran und eine Alfentanilinfusion erhielten. Hier sieht man wieder, wie auch bei den Patienten der Gruppe H-2 (Abb. 5 b) einen gleichmäßigen Narkoseverlauf. 2 Patienten benötigten jeweils einen Alfentanilbolus.

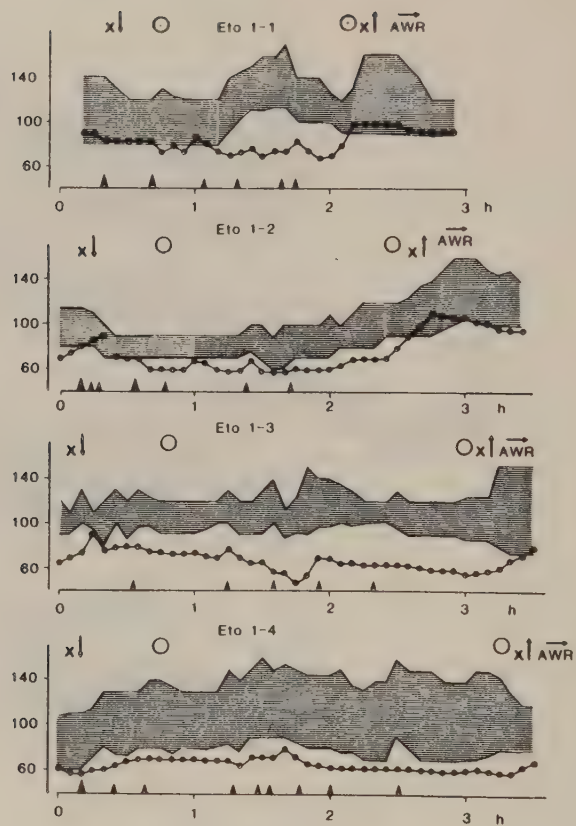


Abbildung 5 e: Narkoseverläufe, bei denen die Narkosen mit einer Etomidatinfusion (0,3 mg/kg/Std) und Alfentanilboli aufrechterhalten wurden. Auch hier sieht man unruhige Narkoseverläufe und kurze Abstände der Alfentanilboli.

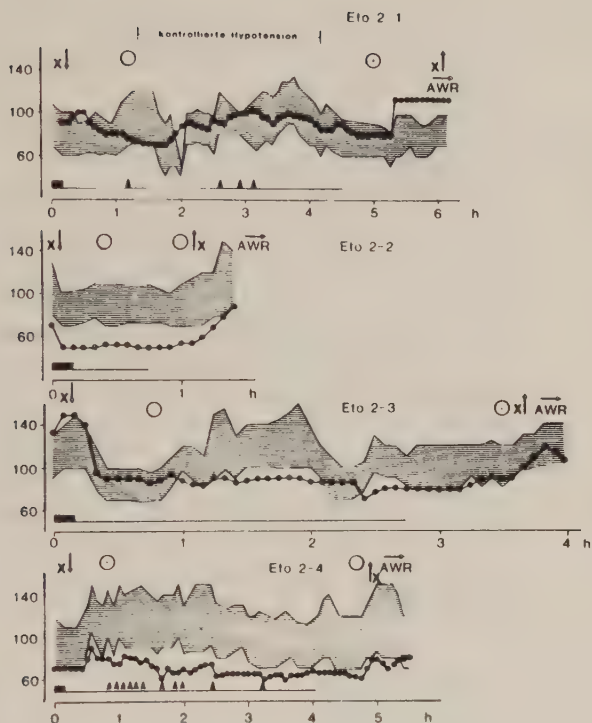


Abbildung 5 f: Hier hielten wir die Narkosen mit einer Etomidatinfusion (0,3 mg/kg/Std) und einer Alfentanilinfusion aufrecht. Bei Patient Eto 2-1 ist der Verlauf nicht beurteilbar, weil der Blutdruck künstlich gesenkt wurde. Wir weisen besonders auf die große Anzahl und die kurzen Abstände der Alfentanilboli bei Patient Eto 2-4 hin. Insgesamt zeigten die Patienten dieser Gruppe, trotz Alfentanilinfusion starke Blutdruckschwankungen. Zu beachten ist die veränderte Zeitachse bei Eto 2-1 und Eto 2-4.

3.2.2.4. Vergleich zwischen applizierter Alfentanilmenge und dem Narkoseverlauf bei identischen Operationen mit unterschiedlicher Dosierung und anderem Zusatzanästhetikum

1. Subtotale Strumektomie

Eine subtotale Strumektomie wurde bei 6 Patienten in folgenden Gruppen durchgeführt: H-2; E-1; E-2; Eto-1; Eto-2; (Tab. 2,4,6). 4 von 6 Patienten (E 1-1, E 1-2, Eto 1-3, Eto 2-3) zeigten deutliche Kreislaufschwankungen. Sie repräsentieren sich in allen Gruppen, obwohl die unterschiedlichsten Alfentanilmengen (Tab. 9a - 9d) verabreicht wurden. 2 Patienten, einer aus der Gruppe H-2 (H 2-4), der andere aus der Gruppe E-2 (E 2-1) zeigten stabile Kreislaufverhältnisse. Bei je einem Patienten der Gruppe Eto-1 und Eto-2 und E-1 (Pat. E 1-2, Eto 1-3, Eto 2-3) waren deutliche Blutdruckanstiege trotz DHB zu sehen.

2. Herniotomie

Bei 4 unserer 26 Patienten wurde eine Herniotomie vorgenommen. 3 Patienten gehörten den Gruppen H-1 und H-2, und 1 Patient der Gruppe Eto-1 an (siehe Tab. 2,6). Alle Patienten hatten während der gesamten Operationszeit stabile Kreislaufverhältnisse. Die Patienten H 1-2 und Eto 1-2 erhielten deutlich weniger Alfentanil als die der H-2-Gruppe, ein Hinweis darauf, daß Alfentanil bei den Patienten der H-2-Gruppe (H 2-1, H 2-3) in diesem Fall zu hoch war.

3. Cholecystektomie

Beide Patientinnen, bei denen diese Operation durchgeführt wurde, gehörten den Enflurangruppen an. Eine Patientin der Gruppe E-1 (E 1-3), die andere der Gruppe E-2 (E 2-2) (Tab. 4). Bei der

Patientin aus Gruppe E-1, fielen deutliche Kreislauf- und Frequenzanstiege auf (Abb. 5c). Es waren Alfentanilboli im Abstand von 10 - 20 Minuten notwendig. Sie bekam 1,42 μg Alfentanil pro kg Körpergewicht pro Minute (Tab. 9b). Die Patientin der Gruppe E 2-2, die 1,87 μg Alfentanil pro kg Körpergewicht pro Minute als Infusion erhalten hatte, zeigte keine Kreislaufreaktionen (Abb. 5d).

4. Vaginale Uterusexstirpation mit vorderer und hinterer Scheidenplastik

Dieser Eingriff wurde in unserer Versuchsreihe bei 2 Patientinnen durchgeführt. Sie kamen aus den Gruppen H-2 (H 2-2) und E-2 (E 2-2). Beide Patientinnen erhielten vergleichbare Mengen Alfentanil. Die Patientin H 2-2 erhielt insgesamt 24 mg Alfentanil, das entspricht 2,29 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Die Patientin E 2-2 erhielt insgesamt 25 mg Alfentanil, das entspricht 1,87 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. In beiden Fällen genügte diese Menge nicht zu einer optimalen Narkoseführung. Bei beiden Patientinnen sah man deutliche Blutdruck- und Frequenzanstiege (Abb. 5b und 5d). Zusätzlich zur Alfentanilinfusion mußten in beiden Fällen 2 mg Alfentanil als Bolus gegeben werden.

3.3. Aufwachphase

3.3.1. Halothangruppen

Eine suffiziente Spontanatmung erreichten die Patienten der H-2-Gruppe im Mittel 43 Minuten (40 - 66) später als die Patienten der H-1-Gruppe (Median 30, SpW 24-58 Min.). Bei 5 Patienten beider Gruppen (H 1-1, H 1-2, H 2-1, H 2-2, H 2-3) (Tab. 10a) verlief die Aufwachphase recht heftig bis "explo-

siv"; d.h., die Patienten richteten sich nach Abstellen des Lachgases plötzlich auf, bewegten sich, husteten gegen den Tubus und versuchten, sich den Tubus selbst zu entfernen. Dabei waren sie aber nicht ansprechbar und auch nicht kooperativ. Auch hatten sie bis zu diesem Zeitpunkt kein Naloxon zur Antagonisierung bekommen (Tab. 10a + 10b). 2 der 4 Patienten der Gruppe H-2 (H 2-2) und 1 Patient der Gruppe H-1 (H 1-2) mußten aus dem angeführten Grund extubiert werden, bevor eine suffiziente Spontanatmung vorlag. 2 Patienten der Gruppe H-2 (H 2-1 und H 2-3) entwickelten nach der Extubation einen Atemstillstand. Bei 3 von 4 Patienten der H-2-Gruppe konnte eine suffiziente Spontanatmung erst nach Antagonisierung mit wiederholten Naloxongaben erreicht werden. Dagegen benötigte kein Patient der Gruppe H-1 Naloxon. Die Patienten der H-2-Gruppe waren nach ca. 5 Minuten ansprechbar, die H-1-Gruppe nach ca. 20 Minuten, dies ist sicherlich eine Folge der häufigen Naloxongaben in der 2. Gruppe.

3.3.2. Enflurangruppen

Ähnlich den Patienten der H-1-Gruppe erreichten die Patienten der Gruppe E-1 nach kürzerer Zeit eine ausreichende Spontanatmung und konnten eher extubiert werden, als die der Gruppe E-2. Alle Patienten der Gruppe E-1 und 3 von 4 Patienten der Gruppe E-2 wurden extubiert, nachdem eine suffiziente Spontanatmung vorlag. In den Enflurangruppen blieben die beeindruckenden, heftigen Aufwachreaktionen der Halothangruppe aus. Allerdings benötigten 3 Patienten der Gruppe E-2 Naloxon, um eine suffiziente Atmung zu gewährleisten (Tab. 10 b).

Durchschnittlich waren die Patienten beider Gruppen nach 2 bis 7 Minuten ansprechbar und bis auf eine Patientin (E 1-2) innerhalb von 20 Minuten räumlich und zeitlich orientiert (Tab. 10b).

3.3.3. Etomidatgruppen

Im Gegensatz zu den Gruppen H-1 und E-1, liegt in der Gruppe Eto-1 eine größere Zeitspanne zwischen letzter Alfentanilgabe, dem Auftreten einer suffizienten Spontanatmung und der Extubation. Vergleicht man jedoch die entsprechenden Zeiten der Eto-2-Gruppe (Tab. 10c) mit denen der H-2 und E-2-Gruppen (Tab. 10a und 10b), so läßt sich statistisch keine relevante Abweichung feststellen. Alle Patienten wurden extubiert, nachdem eine suffiziente Atmung gesichert war. In den Etomidatgruppen gab es keine besonderen Aufwachreaktionen. Die Patienten wachten ruhig auf und tolerierten den Tubus. Kein Patient hatte Abwehrbewegungen. Die Patienten der Bolusgruppe waren größtenteils später ansprechbar als die der Infusionsgruppen, obwohl die Schmerzintensität der operativen Eingriffe in beiden Gruppen ähnlich gewesen sein dürfte. Von den 8 Patienten beider Gruppen waren 7 nach weiteren 20 Minuten voll orientiert. Hier bestanden keine großen Unterschiede bezüglich der Naloxonanwendung.

3.3.4. Kreislaufverhalten während der Aufwachphase

In den Gruppen E-1, E-2 und Eto-2 wurde zu 50 %, in den beiden Halothangruppen und Gruppe Eto-1 zu 75 % nach der Extubation kurzfristig ein deutlicher

	Naloxon [mg]	Suffiziente Spontanatmung [Min]	Extubation [Min]	Ansprech- barkeit [Min]	Orien- tierung [Min]
H 1-1	-	35	35	39	85
H 1-2	-	24	16	20	28
H 1-3	-	58	58	7	12
H 1-4	-	25	33	22	22
Median:	-	30	34	21	25
Spannw.:	-	24-58	16-58	7-39	12-85
H 2-1	0.12	66	55	15	23
H 2-2	0.08	41	41	6	6
H 2-3	0.08	45	35	3	14
H 2-4	-	40	40	2	19
Median:	0.08	43	40.5	4.5	16.5
Spannw.:	0.08-0.12	40-66	35-55	2.15	6-23

Tabelle 10 a: Postoperative Aufwachphase bei Patienten, die Halothan, N₂O und Alfentanil zur Narkose erhalten hatten. Suffiziente Spontanatmung und Extubationszeitpunkt wurden vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilgabe gerechnet, Ansprechbarkeit und Orientierung nach Abstellen aller Narkotika !

	Naloxon [mg]	Suffiziente Spontanatmung [Min]	Extubation [Min]	Ansprech- barkeit [Min]	Orien- tierung [Min]
E 1-1	-	42	42	1	15
E 1-2	-	27	34	30	145
E 1-3	-	45	45	7	15
E 1-4	-	19	26	2	2
E 1-5	-	60	65	0-5	10
E 1-6	-	12	21	7	7
Median:	-	34.5	38	5	11
Spannw.:	0-0.1	12-60	21-65	0.5-30	2-145
E 2-1	0.24	36	36	22	35
E 2-2	-	40	44	7	13
E 2-3	0.04	45	41	0.5	15
E 2-4	0.12	55	61	1	23
Median:	0.12	43	43	4	19
Spannw.:	0.04-0.24	36-55	36-61	0.5-22.0	13-35

Tabelle 10 b: Postoperative Aufwachphase bei Patienten, die Enfluran, N₂O und Alfentanil zur Narkose erhalten hatten.

Der Zeitpunkt einer suffiziente Spontanatmung und Extubationszeitpunkt wurden ab der letzten Alfentanilzufuhr gerechnet. Die Zeiten von Ansprechbarkeit und Orientierung wurden nach Abstellen aller Narkotika (N₂O, Enfluran) gemessen.

	Naloxon [mg]	Suffiziente Spontanatmung [Min]	Extubation [Min]	Ansprech- barkeit [Min]	Orien- tierung [Min]
Eto 1-1	-	23	24	10	13
Eto 1-2	-	58	58	29	50
Eto 1-3	-	72	72	23	38
Eto 1-4	-	55	61	11	30
Median:	-	57	60	17	34
Spannw.:	-	23-72	24-72	10-29	13-50
Eto 2-1	-	40	49	12	128
Eto 2-2	0.24	20	20	20	22
Eto 2-3	-	45	54	20	15
Eto 2-4	-	50	55	4	19
Median:	-	43	52	10	17
Spannw.:	0-0.24	20-50	20-55	8-20	10-128

Tabelle 10 c: Postoperative Aufwachphase bei Patienten, die Eto midat, N₂O und Alfentanil zur Narkose erhalten hatten. Suffiziente Spontanatmung und Extubationszeitpunkt wurden ab der letzten Alfentanilgabe gerechnet, Ansprechbarkeit und Orientierung nach Abstellen aller Narkotika !

Blutdruckanstieg beobachtet, der sich nach kurzer Zeit, ca. 15 bis 20 Minuten, wieder zurückbildete (Abb. 5a - 5f). Frequenzanstiege wurden in dieser Phase weniger häufig gesehen. Sie traten auf bei 25 % der Fälle in den Gruppe H-1, H-2 und Eto-1, sowie bei 50 % der Patienten aus den Gruppen E-1, E-2 und Eto-2. Bei einigen Patienten wurden nur Blutdruckanstiege bei gleichbleibender Frequenz beobachtet, bei anderen nur Frequenzanstiege (vergleiche Abb. 5a - 5f).

3.4. Postoperative Überwachungszeit

3.4.1. Analgetikabedarf

9 von 14 Patienten der Bolusgruppen benötigten postoperativ Analgetika (Tab. 11a), am häufigsten die Patienten der Gruppe E-1 (5 von 6), obwohl sie in der Regel mehr Alfentanil während der Operationszeit erhalten hatten, als die Patienten der anderen Gruppen. 4 von 12 Patienten der Infusionsgruppen erhielten ebenfalls postoperativ Analgetika (Tab. 11a - 11b).

Einige der Patienten aus den Infusionsgruppen (H 2-2, E 2-3, Eto 2-4) benötigten schon nach kurzer Zeit Analgetika, weil sie über starke Schmerzen klagten. Patientin H 2-2 benötigte sofort ein Analgetikum, nachdem eine durch Alfentanil bedingte Atemdepression mit Naloxon antagonisiert worden war. Der Analgetikabedarf war in den meisten Fällen jedoch unabhängig von der Naloxongabe (bis auf eine Patientin der E-2-Gruppe). Bei der Betrachtung von Zeitpunkt und Menge der Analgetika muß allerdings auch die Art der durchgeführten Operation berücksichtigt werden. Bei vergleichbaren Operationen

innerhalb verschiedener Gruppen gab es wenig Unterschiede im postoperativen Analgetikabedarf.

Von den 6 Patienten, die an einer Struma operiert wurden, erhielt nur die Patientin E 1-2 im Aufwachraum Pethidin, wegen starken Kältezitterns. Diese Patientin fiel schon intraoperativ durch einen erhöhten Narkotikabedarf auf. Die Verdampferkonzentration mußte während der gesamten OP-Zeit von 0,5 Vol% auf 1,8 bis 2,0 Vol% erhöht werden und die Patientin bekam außerdem noch DHB. Von den 4 Herniotomiepatienten erhielten die 3 Patienten der Halothangruppen postoperativ kein Analgetikum. Patient Eto 1-2 bekam 25 mg Pethidin nach 4 Stunden. Die Patientinnen H 2-2 und E 2-2, nach einer vaginalen Uterusexstirpation mit vorderer und hinterer Scheidenplastik, benötigten beide, 54 und 60 Minuten nach der letzter Alfentanilgabe, das erste Analgetikum.

Unterschiede gibt es bei den beiden Patientinnen, die an der Galle operiert wurden. Hier benötigte die Patientin aus Gruppe E-1 (E 1-3) nach 97 Minuten das erste Schmerzmittel, dagegen die Patientin aus Gruppe E-2 (E 2-2) erst nach 300 Minuten.

3.4.2. Unerwünschte Wirkungen

In allen Gruppen litten die Patienten an Übelkeit und Erbrechen, einige vorübergehend die anderen mußten ein Antiemetikum erhalten (vergleiche Tab. 11 a und 11b und 12a und 12 b). Bei den 6 Strumektomiepatienten hatten 3 Patienten Brechreiz. 2 Patienten, die nicht unter Brechreiz litten, hatten intraoperativ DHB erhalten. 1 Patientin (Eto 2-3) litt trotz 5 mg DHB unter Brechreiz (Tab. 12c). 58 % der Patienten, die Alfentanil als Infusion und somit eine größere Menge Alfentanil erhalten hat-

ten, litten postoperativ unter Erbrechen und Übelkeit, dagegen nur 21 % der Patienten, die Alfentanil in Form von Boli erhalten hatten. Hier scheint die Alfentanilmenge für diese Nebenwirkung ausschlaggebend gewesen zu sein.

Bei 6 Patienten fiel ein langer Nachschlaf mit wechselnden Wach- und Tiefschlafphasen auf (Tab. 12). 3 dieser Patienten (H 1-1, E 1-3, Eto 1-4) erhielten Analgetika, sodaß dieser Nachschlaf als analgetikabedingt angesehen werden könnte. 1 Patient der Halothangruppe (H 2-1) begann sich sofort nach der Extubation am ganzen Körper zu kratzen, solange, bis der Juckreiz durch ein geeignetes Medikament behoben war. In den Enflurangruppen litten 5 von 6 Patienten nach der Operation unter heftigem Schüttelfrost (Tab. 12). Bei 21 von 26 Patienten aus allen Gruppen entsprachen die Blutdruckwerte während der gesamten Überwachungszeit den Ausgangswerten im wachen Zustand. 2 Patienten, E 1-4 und E 1-5, hatten während der Überwachungszeit erhöhte Blutdruckwerte und bei 2 Patienten (H 1-2, H 1-3) lagen die systolischen Blutdruckwerte 20 % über den Ausgangswerten. Bei einer Patientin konnte ein systolischer Blutdruck über 180 mmHg nur durch ein blutdrucksenkendes Mittel behoben werden. Bei keinem Patienten wurde während der Überwachungszeit eine signifikante Frequenzveränderung beobachtet.

Patient	Antiemetikum (Art u. Menge (mq))	Analgetikum (Name)	Analgetikum (Menge mg)	Zeitpunkt (Min)
H 1-1	-	Pethidin	25	66
		Piritramid	7,5	125
H 1-2	-	-	-	-
H 1-3	-	Piritramid	7,5	97
		Piritramid	7,5	192
H 1-4	-	-	-	-
E 1-1	DHB 2,5	-	-	-
E 1-2	-	Pethidin	25	77
		Buprenorphin	0,3	292
E 1-3	DHB 2,5 Paspertin	Buprenorphin	0,3	200
E 1-4		Pentazocin	30	20
E 1-5		Piritramid	3,75	100
			3,75	195
E 1-6		Pentazocin 2x je 30		87,200
		Piritramid	3,75	292
Eto 1-1	-	-	-	-
Eto 1-2	-	Pethidin	25	240
Eto 1-3	-	-	-	-
Eto 1-4	-	Pethidin	25	181
		Pethidin	25	225

Tabelle 11 a: Menge, Art und Häufigkeit der postoperativ zugeführten Analgetika und der Zeitpunkt des ersten Analgetikums, bei den Patienten, die Alfentanil als Boli erhalten hatten. Der Zeitpunkt des Analgetikums wurde vom Zeitpunkt der letzten Alfentanilgabe an gerechnet (ebenso bei Tab. 11 b).

Patient	Antiemetikum (Art u. Menge (mg))	Analgetikum (Name)	Analgetikum (Menge mg)	Zeitpunkt (Min)
H 2-1	-			
H 2-2	DHB, 5	2 x Pethidin	je 25	54,75
		Pentazocin	30	305
H 2-3	-	-	-	-
H 2-4	-	-	-	-
E 2-1	Paspertin (1 Amp.)	-	-	-
E 2-2	-	Pethidin	25	300
E 2-3	Paspertin (1 Amp.)	Pethidin	25	60
		Piritramid	7,5	120
E 2-4	-	-	-	-
Eto 2-1	-	-	-	-
Eto 2-2	-	-	-	-
Eto 2-3	DHB, 2,5	-	-	-
Eto 2-4	-	Pethidin	25	60
		Buprenorphin	3,0	135

Tabelle 11 b: Menge, Art und Häufigkeit der postoperativ zugeführten Analgetika und der Zeitpunkt des ersten Analgetikums den Patienten, die Alfentanil per infusionem erhalten hatten. Es wurde die Zeit nach Abstellen der Alfentanilinfusion gerechnet.

		Übelkeit Brechreiz	Langer Nachschlaf	Juckreiz	Schüttelfrost
H	1-1	+	+	-	-
H	1-2	-	-	-	-
H	1-3	-	-	-	-
H	1-4	-	-	-	-
H	2-1	+	-	+	-
H	2-2	+	-	-	-
H	2-3	+	+	-	-
H	2-4	-	-	-	-
E	1-1	+	-	-	-
E	1-2	-	-	-	+
E	1-3	+	-	+	+
E	1-4	-	-	-	-
E	1-5	-	-	-	-
E	1-6	-	-	-	-
E	2-1	+	-	-	-
E	2-2	-	-	-	+
E	2-3	+	-	-	+
E	2-4	-	-	-	-
Eto	1-1	-	-	-	-
Eto	1-2	-	-	-	-
Eto	1-3	-	-	-	-
Eto	1-4	-	+	-	-
Eto	2-1	-	+	-	-
Eto	2-2	+	+	-	-
Eto	2-3	+	-	-	+
Eto	2-4	-	-	-	-

Tabelle 12: (Langer Nachschlaf: = +/- Analgetika) ?
Häufigkeit und Art der Komplikationen, nach
Beendigung der Narkosen.

3.4.3. Atemfunktion in der postoperativen Phase (Abb. 6a - 6f)

Alle Patienten der H-1-Gruppe hatten 3 Stunden nach dem letzten Alfentanilbolus pCO_2 -Werte, die an der oberen Normgrenze (45 mmHg) und darüber lagen (Abb. 6b), obwohl diese Patienten die geringste Alfentanilmenge während der Narkose erhalten hatten (Tab. 9a). In der Gruppe H-2 (Abb. 6b) sind die pCO_2 -Werte bei 2 von 4 Patienten, 4 Stunden nach letzter Alfentanilzufuhr noch erhöht, obwohl diese beiden Patienten mit Naloxon antagonisiert wurden (Tab. 10).

Sowohl in Gruppe H-1 wie in Gruppe H-2 war eine postoperative Überwachung über mindestens 4 Stunden notwendig, bis die Atmung als gesichert angenommen werden konnte.

Die pCO_2 -Werte der Gruppe E-1 zum vergleichbaren Zeitpunkt (3 Stunden nach letzter Alfentanilzufuhr), sahen wesentlich besser aus (Abb. 6c). In dieser Gruppe hatten allerdings 5 von 6 Patienten starke postoperative Schmerzen (siehe Analgetikabedarf Tab. 11a). PCO_2 -Werte wie z.B. 33 mmHg (Abb. 6c, E 1-5) lassen wohl auf eine schmerzbedingte Hyperventilation schließen. Die Werte in der Gruppe E-2 sind in 3 von 4 Fällen 4 Stunden nach letzter Alfentanilgabe im Normbereich (Abb. 6d). Die Patientin E 2-1 wurde im Aufwachraum aus chirurgischer Indikation 2 x reintubiert und mit IMV (intermittent mandatory ventilation) beatmet. 3 von 4 Patienten der Gruppe E-2 wurden allerdings während der Aufwachphase, zur Aufrechterhaltung einer suffizienten Spontanatmung, mit Naloxon antagonisiert (Tab. 10b).

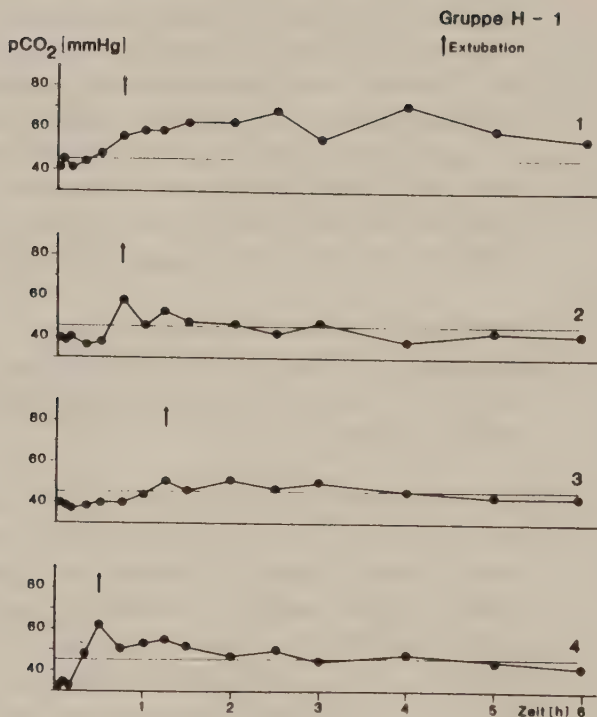


Abbildung 6 a: Arteriell gemessener pCO₂-Wert bei Patienten, die eine Narkose mit Alfentanil und Halothan erhalten hatten. Alfentanil wurde als Boli verabreicht. Die pCO₂-Werte der Patienten liegen bis 3 Std nach letzter Alfentanilgabe über der oberen phys. Grenze (durchgezogene Linie).

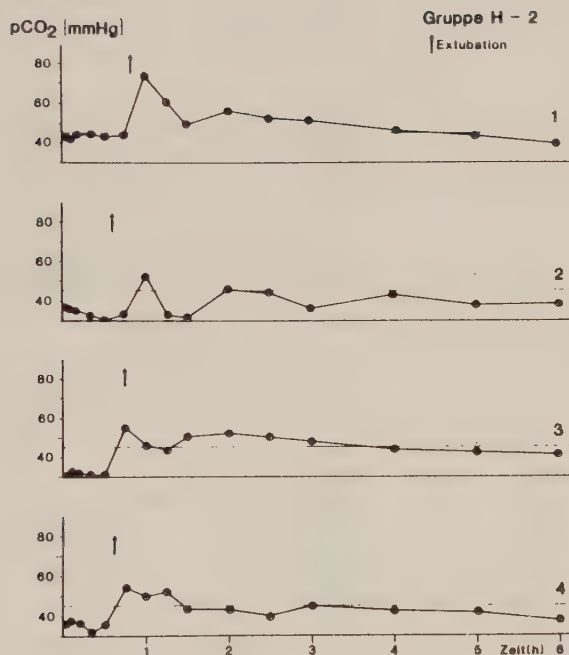


Abbildung 6 b: Arterielle pCO_2 -Werte bei Patienten, die Alfentanil kontinuierlich über einen Perfusor erhalten hatten und zusätzlich Halothan. Bei 2 von 4 Patienten sieht man während 4 Std erhöhte pCO_2 -Werte (über der durchgezogenen Linie). Die der anderen Patienten liegen im Normbereich.

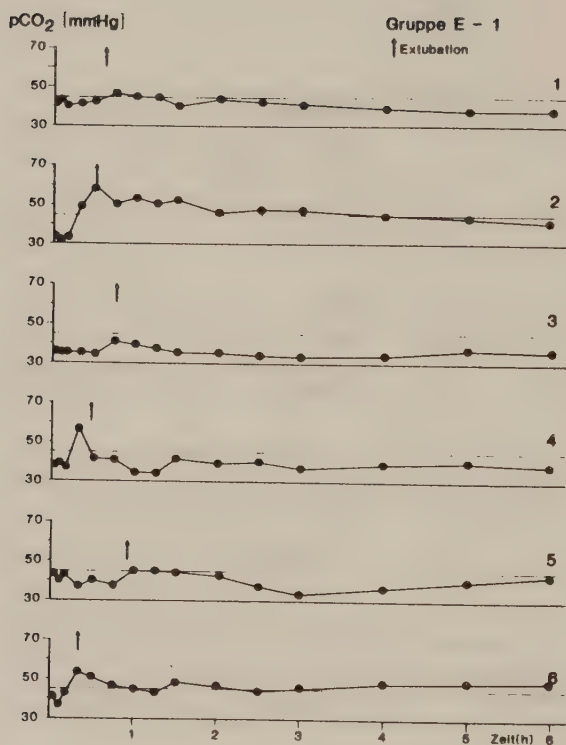


Abbildung 6 c: Arterielle pCO_2 -Werte, gemessen bei Patienten, die Alfentanilboli und Enfluran während der Narkose erhalten hatten. Bei 5 von 6 Patienten liegen die pCO_2 -Werte bereits 1 Std nach letzter Alfentanilapplikation unter der oberen phys. Grenze (durchgezogene Linie).

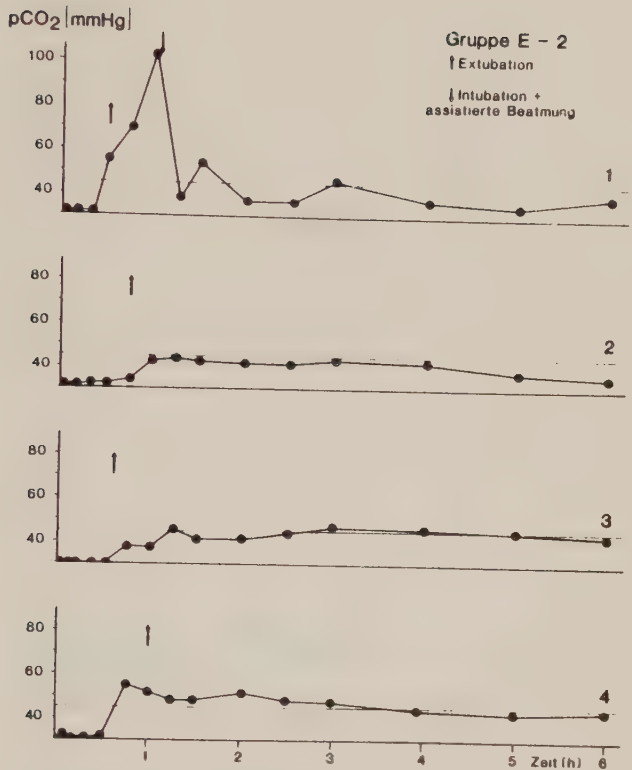


Abbildung 6 d: Alfentanil wurde kontinuierlich über einen Perfusor appliziert und zusätzlich war Enfluran im Atemgasgemisch. Die arteriell-gemessenen pCO₂-Werte liegen bei 3 von 4 Patienten an der oberen Normgrenze. Patient E 2-1 mußte aus chirurgischen Gründen kurz nach Extubation reintubiert werden und wurde assistiert beatmet. Diese pCO₂-Werte können im Vergleich mit den anderen Werten nicht berücksichtigt werden.

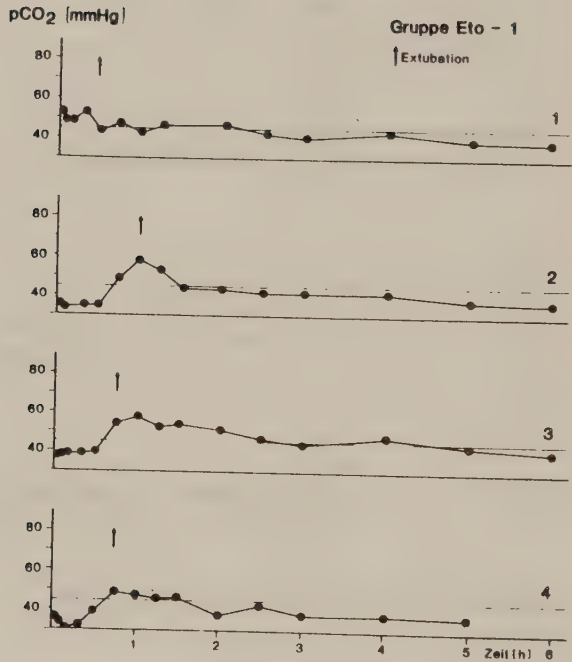


Abbildung 6 e: Arterielle pCO₂-Werte von Patienten, die Alfentanilboli und eine Etomidatinfusion über einen Perfusor erhalten hatten. Bei 2 von 4 Patienten sieht man in den ersten 2 Std deutlich erhöhte pCO₂-Werte (über der durchgezogenen Linie) bei den anderen leicht erhöhte pCO₂-Werte.

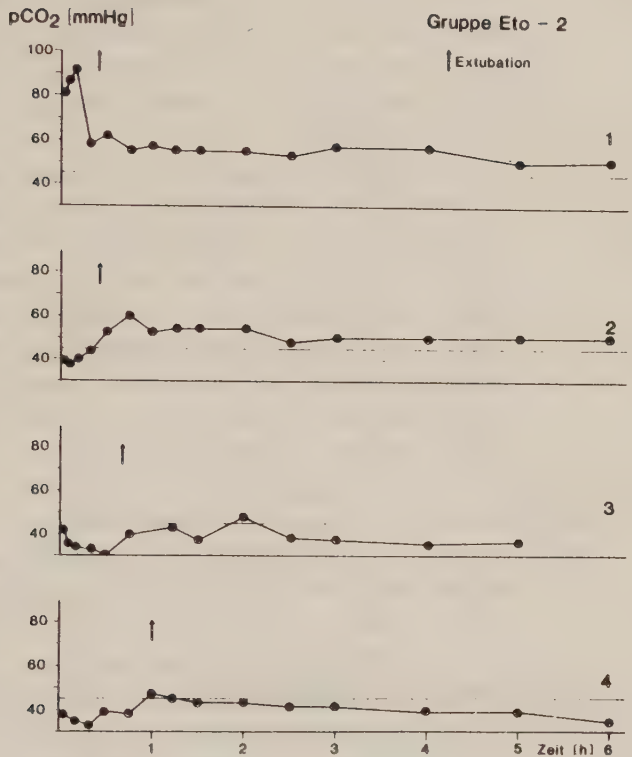


Abbildung 6 f: Arteriell gemessene pCO₂-Werte bei Patienten, die eine Alfentanilinfusion und eine Etomidatinfusion während der Narkose erhalten hatten.

Bei 2 von 4 Patienten liegen während der gesamten Überwachungszeit erhöhte pCO₂-Werte vor.

2 Patienten der Etomidatgruppe 1 hatten bis zu 2 Stunden nach der letzten Alfentanilgabe erhöhte pCO_2 -Werte, die sich jedoch danach rasch normalisierten und stabil blieben (Abb. 6e). Besonders hoch waren die pCO_2 -Werte bei Patientin Eto 1-3 innerhalb der ersten 2 Stunden. Diese Patientin hatte intraoperativ 5 mg DHB erhalten. Sie mußte zu Anfang der Überwachungszeit häufig zum Atmen aufgefordert werden.

In der Etomidatgruppe 2 hatten die Patienten Eto 2-3 und Eto 2-4 während der gesamten Überwachungszeit gute pCO_2 -Werte, während die pCO_2 -Werte bei den beiden anderen Patienten auffällig hoch waren. Die Patienten mit den erhöhten pCO_2 -Werten hatten postoperativ keine Schmerzen und waren sehr schläfrig. Die Patientin Eto 2-4 hatte starke postoperative Schmerzen nach einem Oberbaucheingriff. Die Atmung wurde jedoch dadurch nicht beeinträchtigt (Abb. 6f).

Abb. 7 zeigt die Alfentanilkonzentrationen bei Wiedereinsetzen der Spontanatmung. Die Konzentrationen variieren erheblich, man sieht jedoch deutlich, daß die Konzentrationen der Bolusgruppen (B) unter denen der Perfusorgruppen (P) liegen. Außerdem ist der Naloxonbedarf bei den höheren Konzentrationen der Infusionsgruppen größer. Nur die Patienten der Infusionsgruppen benötigten Naloxon.

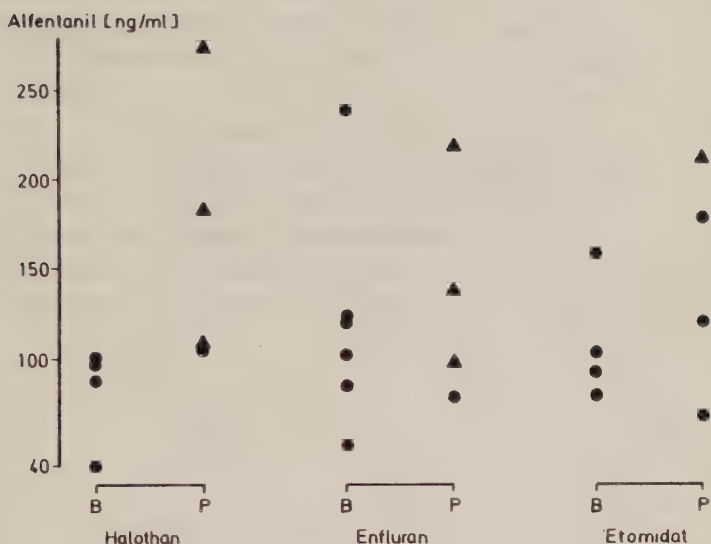


Abbildung 7: Alfentanilkonzentrationen bei Wiedereinsetzen der Spontanatmung (Punkte), 7 von 26 Patienten hatten eine klinische manifeste Atemdepression; diese wurde mit Naloxon antagonisiert. Die zum Zeitpunkt der Naloxonanwendung bestehende Alfentanilkonzentration wurde mit Dreiecken gekennzeichnet. Zu beachten ist, daß nur in den Gruppen mit Alfentanilperfusor Naloxon benötigt wurde. B: bedeutet, daß die Patienten Alfentanil als Boli erhalten hatten, P: bedeutet, daß Alfentanil kontinuierlich über einen Perfusor appliziert wurde.

3.4.4. Vergleich von $p\text{CO}_2$ -Anstieg und Plasmakonzentration

In den Bolusgruppen verhielt sich der $p\text{CO}_2$ -Wert in allen Gruppen unabhängig zur Plasmakonzentration von Alfentanil. Besonders bei den Patienten der H-1-Gruppe beobachteten wir erhöhte $p\text{CO}_2$ -Werte trotz kontinuierlich sinkender Plasmakonzentrationen z.B. Abb. 8, Patient H 1-1). In den anderen Bolusgruppen waren die $p\text{CO}_2$ -Werte im Normbereich.

In den Infusionsgruppen kam es häufiger wie z.B. bei Patient H 2-3, Abb. 9 u.a. zu einem Wiederanstieg der Plasmakonzentration, der auch zu einem Wiederanstieg der $p\text{CO}_2$ -Werte über 45 mmHg führte, besonders bei 2 Patienten der Gruppe H-2 (H 2-1, H 2-3).

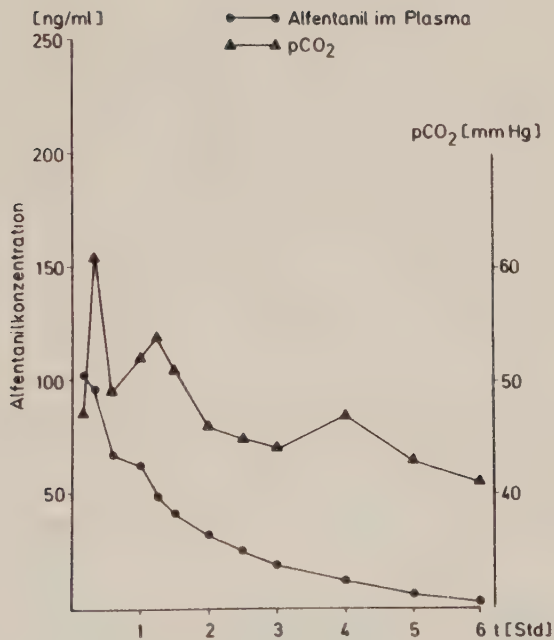


Abbildung 8: Am Beispiel des Patienten E 1-4 soll gezeigt werden, daß bei einigen Patienten hohe pCO₂-Werte gemessen wurden, trotz sinkender Plasmakonzentration von Alfentanil.

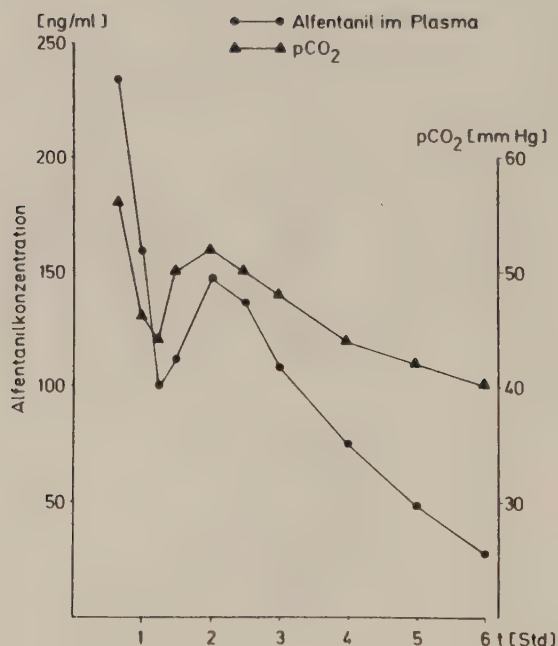


Abbildung 9: Vergleicht man die Alfentanilkonzentrationskurve des Patienten H 2-3 mit den im arteriellen Blut gemessenen pCO₂-Werten, so findet man einen, durch sekundären Wiederanstieg der Alfentanilkonzentration verursachten, synchronen Anstieg der pCO₂-Werte. Vergleicht man Abb. 9 mit Abb. 8, so fällt die wesentlich höhere Alfentanilkonzentration zu Beginn der Messungen, also nach Ende der Alfentanilzufuhr, auf.

3.5. Eliminationshalbwertszeit und Plasmakonzentrationsverlauf

Die Eliminationshalbwertszeiten der Bolusgruppen (H-1, E-1, Eto-1) liegen bei Medianwerten von 70 - 73 Minuten (Tab. 13). Die kürzesten Eliminationshalbwertszeiten findet man bei den E-1-Gruppen, was auch durch die Alfentanilkonzentrationsverläufe veranschaulicht wird (Abb. 11). Die Konzentrationen der Gruppe E-1 fallen in 5 von 6 Fällen gleichmäßig, ohne Wiederanstiege ab. Bei E 1-2 ist der Kurvenverlauf viel flacher und die Eliminationshalbwertszeit nahezu 2 x so groß wie bei den übrigen Patienten dieser Gruppe. Bei je einem Patienten der Bolusgruppen H-1 und Eto-1 findet man Wiederanstiege der Plasmakonzentrationen. Die Plasmakonzentrationen fielen bei 12 von 14 Patienten innerhalb 6 Stunden unter 10 ng/ml Plasma (Abb. 10-12).

Die Plasmakonzentrationsverläufe in den Infusionsgruppen (H-2, E-2, Eto-2) unterscheiden sich deutlich von denen der Bolusgruppen. Besonders in den Enfluran-, aber auch in den Halothangruppen sieht man eine Diskrepanz zwischen Bolusgruppe und Infusionsgruppe, die gegen Ende immer größer wird. Ebenso verhält es sich mit den Eliminationshalbwertszeiten (Tab. 13). In der Gruppe E-2 findet man die größte Spannweite der Eliminationshalbwertszeiten, von 77 bis 173 (E 2-4) Minuten, der Median liegt bei 128 Minuten. Die beiden anderen Gruppen weisen mit einem Median von 108 Minuten eine mittlere Eliminationshalbwertszeit auf. Bei Eto 1-2 und Eto 2-2 ist die Eliminationshalbwertszeit gleich (Tab. 13), der Kurvenverlauf ist fast parallel, in beiden Kurven sind Plasmakonzentrationsanstiege zu erkennen.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Eliminationshalbwertszeiten in den Infusionsgruppen, in denen eine größere Menge Alfentanil zugeführt wurde, länger sind und gleichmäßiger verlaufen, als in den Bolusgruppen.

Gruppe H-1		
Patient		Zeit (Min)
H 1-1	:	77
H 1-2	:	53
H 1-3	:	77
H 1-4	:	69
Median:		73
Spannweite:		53-77

Gruppe H-2		
Patient		Zeit (Min)
H 2-1	:	116
H 2-2	:	99
H 2-3	:	116
H 2-4	:	86
Median:		108
Spannweite:		86-116

Gruppe E-1		
Patient		Zeit (Min)
E 1-1	:	77
E 1-2	:	139
E 1-3	:	63
E 1-4	:	87
E 1-5	:	53
E 1-6	:	32
Median:		70
Spannweite:		32-139

Gruppe E-2		
Patient		Zeit (Min)
E 2-1	:	173
E 2-2	:	77
E 2-3	:	116
E 2-4	:	139
Median:		128
Spannweite:		77-173

Gruppe Eto-1		
Patient		Zeit (Min)
Eto 1-1	:	69
Eto 1-2	:	69
Eto 1-3	:	77
Eto 1-4	:	99
Median:		73
Spannweite:		69-99

Gruppe Eto-2		
Patient		Zeit (Min)
Eto 2-1	:	139
Eto 2-2	:	69
Eto 2-3	:	116
Eto 2-4	:	87
Median:		108
Spannweite:		86-116

Tabelle 13: Die Eliminationshalbwertszeiten in allen Gruppen, angegeben in Minuten.

HALOTHAN

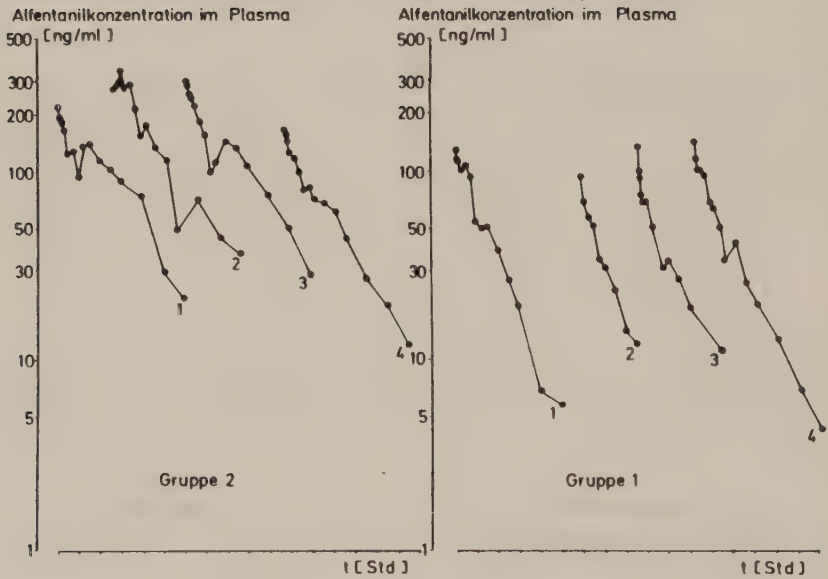


Abbildung 10: Konzentrations-Zeit-Profile aller Patienten, die Halothan als Zusatznarkotikum erhalten hatten.

In Gruppe 2 sieht man deutliche Wiederanstiege der Plasmakonzentrationen. Die Anfangskonzentrationen sind in Gruppe 2 höher als in Gruppe 1.

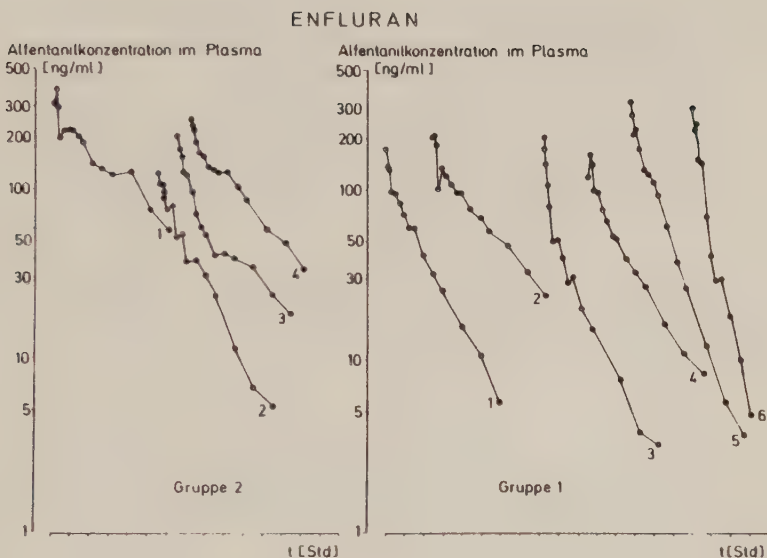


Abbildung 11: Konzentrations-Zeit-Profile der mit Enfluran narkotisierten Patienten. Der Konzentrationsabfall in Gruppe 2 ist in den meisten Fällen langsamer als in Gruppe 1, obwohl die Anfangskonzentrationen in beiden Gruppen ähnlich sind. Die Patienten der Gruppe 2 hatten eine wesentlich höhere Alfentanildosis erhalten.

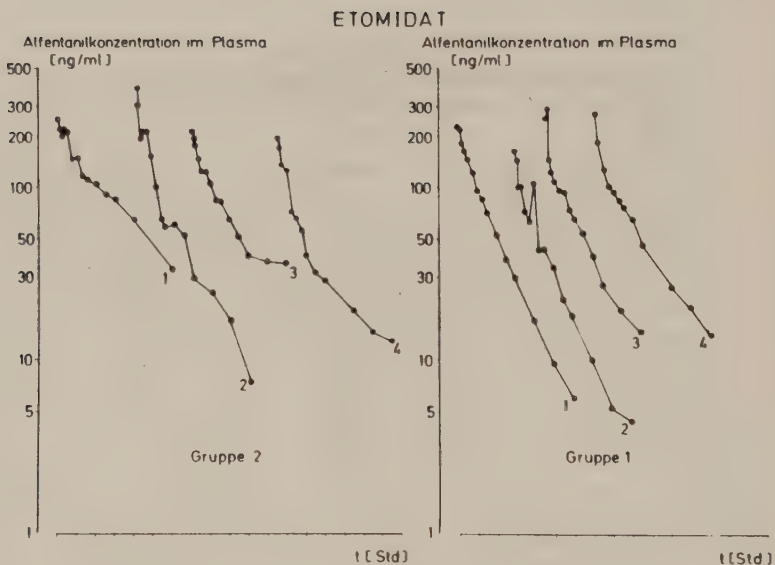


Abbildung 12: Konzentrations-Zeit-Profile von Alfentanil bei Patienten, die zusätzliche Etomidat zur cerebralen Dämpfung erhalten hatten. Die Anfangskonzentration beider Gruppen unterscheiden sich nicht wesentlich, obwohl die Patienten der Gruppe 2 eine deutlich höhere Alfentanildosis erhalten hatten. Der Konzentrationsverlauf in Gruppe 2 ist etwas unruhiger als in Gruppe 1.

3.6. Schilderung einzelner Narkoseverläufe außerhalb des üblichen Rahmens

Bei nur 12 der 26 Patienten verliefen die Narkosen mit Alfentanil ohne Zwischenfälle. Dies entspricht weniger als 50%. Die Einleitung dieser Narkosen, die nach dem vorgegebenen Schema vorgenommen worden war, war unauffällig. Der Narkoseverlauf während der Operation war ruhig, ohne größere Blutdruck- und Frequenzschwankungen. Die Ausleitung dieser Narkosen verlief ebenso problemlos. Die Patienten atmeten gut und konnten bei gesicherter Spontanatmung bald extubiert werden. Diese 12 Patienten boten auch im Aufwachraum keine besonderen Probleme.

Narkosen, bzw. die postoperative Phase war bei 14 Patienten nicht zufriedenstellend. In den Bolusgruppen (H-1, E-1, Eto-1) gab es vor allem intraoperativ Probleme.

Bei der Einleitung von Patient H 1-1 zeigte sich eine deutliche Bradykardie nach dem 1. und 2. Alfentanilbolus (Abb. 5a). Während der gesamten Operationszeit, einer Varisierungsosteotomie nach Chiari, hatte der Patient Blutdruckschwankungen zwischen 100 und 150 mmHg systolisch, bei einem Ausgangswert von 105 mmHg (Abb. 5a). Der diastolische Druck, Ausgangswert 70 mmHg, blieb während der Operation erhöht um 100 mmHg. Die Frequenz lag intraoperativ zwischen 60 und 70 Schlägen/Minute. Postoperativ gab es bei diesem Patienten große Probleme. Ca. 15 Minuten nach Abstellen von Halothan und Lachgas wachte er sehr plötzlich auf. Er hatte Spontanatmung, versuchte, sich den Tubus zu entfernen, war aber nicht ansprechbar und reagierte nicht auf Fragen. Im Aufwachraum angekommen, war er

sehr unruhig, wälzte sich im Bett, versuchte aufzustehen und hatte sehr starke Schmerzen. Er wurde erst ruhig, nachdem er 25 mg Pethidin erhalten hatte. Die ganze Zeit waren dabei Blutdruck und Frequenz stabil. Nach der Pethidingabe schlief der Patient 4 Stunden sehr tief. Er war erweckbar und hatte eine gute Spontanatmung.

Der Narkoseverlauf des Patienten H 1-2, der herniotomiert wurde, war während der Einleitungsphase und intraoperativ weitgehend unauffällig. Er erhielt 35 Minuten vor OP-Ende einen letzten Alfentanilbolus von 0,5 mg. 15 Minuten später stieg sein Blutdruck von 135/90 auf 160/110 und die Frequenz von 70 auf 90 Schläge/Minute (Abb. 5a). Der Patient schluckte und hustete gegen den Tubus. Die Gabe von 0,5 mg Alfentanil zeigte keine Wirkung. Erst nach 125 mg Thiopental fielen Blutdruck und Frequenz. Es bestand wieder eine angemessene Narkosetiefe. 4 Minuten nach Beendigung der Zufuhr von Halothan und Lachgas fing der Patient an zu husten und heftig zu atmen. Er hatte Abwehrbewegungen und mußte trotz insuffizienter Spontanatmung extubiert werden. Er war dabei nicht ansprechbar. Erst 15 Minuten später war er ansprechbar und kurze Zeit darauf voll orientiert. In der postoperativen Überwachungszeit gab es keine Probleme. Der Patient fühlte sich gut und hatte weder Schmerzen noch Übelkeit. Der Blutdruck war in den ersten 2 Stunden etwas erhöht.

Die Patientin E 1-2 kam mit einem Blutdruckwert von 160/90 und einer Herzfrequenz von 75 Schlägen/Minute zur Narkoseeinleitung (Abb. 5c). Nach dem ersten Alfentanilbolus sank der Blutdruck auf 110/70, die Frequenz auf 55 Schläge/Minute. Sofort nach der Intubation erhielt die Patientin 2 mg Alfentanil zusätzlich (Tab. 8), weil sie den Tubus

nicht tolerierte. 20 Minuten später wachte die Patientin beim Lagern auf. Sie hob einen Arm und öffnete die Augen. Der Blutdruck stieg von 120/80 auf 140/100. Die Patientin erhielt weitere 2,5 mg Alfentanil, zudem 5 mg DHB und die Enflurankonzentration wurde von 0,5 Vol% auf 2 Vol% erhöht (Tab. 9). Erst danach war eine ausreichende Narkosetiefe wieder hergestellt. Während der gesamten OP-Zeit, es handelte sich um eine subtotale Strumektomie, gab es Blutdruckanstiege, trotz einer Enfluranzufuhr von 1,8 Vol%. Die Patientin erhielt ca. alle 20 Minuten einen 1 mg Alfentanilbolus. Ca. 2 Stunden nach Operationsbeginn bekam sie zusätzlich noch einmal 2,5 mg DHB und 1 mg Alfentanil, wegen eines Blutdruckanstieges von 120/90 auf 160/110 (Abb. 5c). Beim Aufwachen atmete die Patientin spontan, die Extubation war ohne Komplikationen. Sie war jedoch kaum ansprechbar. Sie erhielt 30 Minuten nach Beendigung der Enfluranzufuhr wegen starkem Kältezitterns 25 mg Pethidin. Danach schlief sie tief, war aber jederzeit erweckbar. In der Aufwachphase stiegen der systolische Blutdruck auf Werte bis 190 mmHg und die Frequenz auf 95 Schläge/Minute, die auch im Aufwachraum unverändert blieben. Nach ca. 30 Minuten erhielt sie im Aufwachraum 1/2 Ampulle Ebrantil i.v., danach sank der Blutdruck auf 120/80 mmHg.

Bei einem weiteren Patienten der Enflurangruppe (E 1-5) kam es ebenfalls intraoperativ zu Reaktionen, die auf mangelnde Analgesie oder ungenügende zerebrale Dämpfung schließen ließen. Der Patient hustete 2 x während der Operation. Narkoseeinleitung, Aufwachphase und Überwachungszeit verliefen jedoch normal.

Ein Patient der Etomidatgruppe 1 (Eto 1-2) entwickelte nach Alfentanilzufuhr eine so starke Thoraxrigidität (Tab. 7a), daß die Maskenbeatmung nicht möglich war. Erst durch Gabe von Succinylcholin konnte diese Thoraxrigidität durchbrochen werden. Der Narkoseverlauf war ohne Zwischenfälle. Die Kreislaufparameter lagen unter den Werten im wachen Zustand. Es gab kaum Schwankungen des Blutdrucks. In der Aufwachphase stieg der Blutdruck allerdings von 120/90 mmHg auf 175/100 mmHg und die Frequenz auf Werte bis zu 110 Schlägen/Minute. Der Patient hatte dabei heftige Abwehrbewegungen beim Extubieren, würgte und richtete sich auf, war aber nicht ansprechbar. Bei Extubation war die Spontanatmung gesichert. Auch im Aufwachraum war der Patient anfangs noch sehr unruhig und nicht voll orientiert. Erst 50 Minuten nachdem N₂O und Etomidat abgestellt worden waren, war der Patient voll orientiert (Tab. 10a). 4 Stunden nach dem letzten Alfentanilbolus erhielt er 25 mg Dolantin wegen starker Schmerzen. Blutdruck und Frequenz waren während der gesamten Überwachungszeit stabil.

Eine andere Patientin aus der Eto-Gruppe 1 (Eto 1-3) wachte kurz, nachdem sie den ersten Alfentanilbolus erhalten hatte, beim Lagern auf und schluckte (Tab. 7). Sie erhielt weitere 2,5 mg Alfentanil und 5 mg DHB. Danach verlief die Narkose 1 Stunde ohne Störung. Blutdruck und Frequenz entsprachen dem Ausgangswert. Nach 1 Stunde erwachte die Patientin plötzlich intraoperativ, dies war von leichtem Blutdruck- und Frequenzanstieg begleitet. Sie erhielt wieder 2,5 mg DHB (Tab. 9). Dann sank sie plötzlich mit der Frequenz auf 45 Schläge/Min (Abb. 5e). Sie erhielt deswegen Atropin. Danach konnte die Narkose gut zu Ende geführt werden. 5 Minuten vor Operationsende wurde die Etomidatinfusion abge-

stellt. Bereits 3 Minuten später bewegte sich die Patientin. Bei Extubation hatte sie leichte Abwehrbewegungen. Sie mußte ohne gesicherte Spontanatmung extubiert werden, weil sie den Tubus nicht mehr tolerierte. 12 Minuten nach Abstellen der Etomidatinfusion und des Lachgases war sie ansprechbar. Im Aufwachraum mußte sie innerhalb der ersten Stunde häufig zum Atmen aufgefordert werden, danach war die Atmung normal. Die Patientin hatte keine Schmerzen während der Überwachungszeit. In der ersten Stunde nach Extubation erhöhten sich die Blutdruckwerte von 130/90 intraoperativ auf 160/80. Die Frequenz stieg von 60 auf 90 Schläge/Min. Nach 1 Stunde hatte sich der Blutdruck auf 120/70 mmHg normalisiert und die Frequenz blieb bei 65-70 Schlägen/Minute.

Bei den Narkosen mit Alfentanilinfusion und Halothan bzw. Enfluran als Zusatzanästhetikum, waren weniger die mangelnde Narkosetiefe und starke Kreislaufschwankungen Ursache einer unbefriedigenden Narkose, sondern die Aufwachphase. 3 Patienten der Halothangruppe-2 zeigten eine sehr heftige Aufwachreaktion. Bei 2 Herniotomiepatienten (H 2-1 und H 2-3) verlief die Narkoseeinleitung nach Plan, 1 Patient davon (H 2-1) hatte leichte Thoraxrigidität (Tab. 7b). Die Narkoseaufrechterhaltung war gut. Die Patienten hatten mit der Alfentanilinfusion und der vorgeschlagenen Halothankonzentration ausreichende Narkosetiefe und keine Kreislaufveränderungen. Jedoch hatten beide eine sehr heftige Aufwachreaktion. Ca. 6 Minuten nach Abstellen von N_2O und Halothan gab es ein "explosives" Erwachen, d.h. die Patienten richteten sich auf, machten starke Abwehrbewegungen und versuchten, sich den Tubus selbst zu entfernen. Sie waren dabei nicht ansprechbar, unkooperativ und mußten zum Atmen

aufgefordert werden. Beide Patienten entwickelten einen Atemstillstand, ca. 10 Minuten, nachdem Halothan und Lachgas abgestellt worden waren. Sie mußten mit der Maske beatmet und mit Naloxon antagonisiert werden. Innerhalb der ersten 30 Minuten der Überwachungszeit war vor allem der systolische Blutdruck gegenüber den Ausgangswerten deutlich erhöht (Abb. 5b). Patient H 2-1 begann sofort nach Abstellen des Lachgases, sich am ganzen Körper zu kratzen (Tab. 12a). Der Juckreiz konnte erst durch ein geeignetes Medikament behoben werden. Die übrige Überwachungszeit verlief bei beiden Patienten unauffällig.

Bei einer weiteren Patientin der H-2-Gruppe (H 2-2) gab es nach gut verlaufener Narkoseeinleitung zu Operationsbeginn einen Blutdruckanstieg auf Werte von 140/90 bei Ausgangswerten von 110/70 mmHg (Abb. 5b). Während der Operation, einer vaginalen Uterusexstirpation mit vorderer und hinterer Scheidenplastik, kam es zu leichten Blutdruckschwankungen. Die Patientin erhielt zusätzlich zur Alfentanilinfusion 2 x 1 mg Alfentanil als Bolus, insgesamt jedoch verlief auch diese Narkose intraoperativ zufriedenstellend. Wieder lag das Problem in der Aufwachphase. Die Patientin wachte 1 Minute nach dem Abstellen des Lachgases auf und war ansprechbar, sie atmete jedoch nicht, auch nicht auf Aufforderung. 5 Minuten später richtete sie sich, nachdem sie 0,08 mg Naloxon i.v. erhalten hatte, plötzlich auf, und erzwang die sofortige Extubation. Sofort danach hatte sie starke Schmerzen und erhielt 20 Minuten nach Operationsende (entspricht 54 Minuten nach Abstellen der Alfentanilinfusion) erstmals 25 mg Pethidin i.v. im Aufwachraum (Tab. 11b). Der Blutdruck stieg während des Aufwachens von 130/80 mmHg intraoperativ auf 150/95 mmHg, die Frequenz stieg

auf Werte um 100 Schläge/Minute (Abb. 5b). Während der gesamten Überwachungszeit hatte die Patientin starke Schmerzen und erhielt häufig Analgetika (Tab. 11b). Sie litt unter starker Übelkeit. Der Blutdruck war dabei stabil, die Frequenz blieb bei 100 Schlägen/Min. (Abb. 5b).

Als brauchbar erwies sich dagegen die Kombination von Alfentanilinfusion und Enfluran. Nur eine Patientin, E 2-1, zeigte bei Narkoseeinleitung Thoraxrigidität (Tab. 7b), sonst verlief die Einleitung nach Plan, ebenso wie die Narkoseaufrechterhaltung. Während der subtotalen Rezidivstrumektomie erhielt sie intraoperativ einen zusätzlichen Alfentanilbolus. Nachdem die Patientin nach 15 minütiger Beatmung mit 100 % Sauerstoff nicht atmete und nicht aufwachte, erhielt sie 0,08 mg Naloxon i.v. (Tab. 10b). 5 Minuten später hatte sie eine ausreichende Spontanatmung, war ansprechbar und konnte extubiert werden. Im Aufwachraum litt sie an heftigem Erbrechen. Sie erhielt noch einmal 0,08 mg Naloxon i.m. und war nach kurzer Zeit voll orientiert. Kurz darauf mußte die Patientin reintubiert werden, da sie ein akutes Larynxödem, bei Operation einer Rezidivstruma, entwickelt hatte. Die Patientin wurde während der gesamten Überwachungszeit im Aufwachraum mit IMV beatmet. Nach einem weiteren Extubationsversuch gegen Ende der Überwachungszeit und erneut notwendig werdender Intubation wurde die Patientin mit Tubus auf eine Intensivereinheit verlegt.

Die Narkosen mit Etomidatinfusion und Alfentanilinfusion waren ebenso unbefriedigend, wie die Narkosen der H-2-Gruppe. Bei allen 4 Narkosen gab es Zwischenfälle. Von diesen Narkosen ist Eto 2-1, eine Operation nach Harrington, nur bedingt zu

beurteilen. Die Einleitung dieser Narkose verlief unauffällig. Während der Operation wurde der Blutdruck künstlich mit Nitroprussid-Natrium gesenkt. Die 49 kg schwere Patientin verlor insgesamt 4100 ml Blut, die durch Eigenblutkonserven und Humanalbumin ersetzt wurden. Die Patientin wurde 1 Stunde vor Operationsende aus chirurgischer Indikation aufgeweckt, dazu wurden die Infusionen (Alfentanil und Etomidat) abgestellt und die Patientin erhielt 0,08 mg Naloxon. Danach lief die Narkose wie vorgesehen weiter. Die Aufwachphase war unauffällig. Während der Überwachungszeit war die Patientin sehr müde und schläfrig. Kreislaufmäßig war sie stabil. Obgleich die Patientin, während die Etomidatinfusion noch lief, spontan zu atmen begann, und die Spontanatmung nach Beendigung der Etomidatinfusion ausreichend erschien, waren die PCO_2 -Werte auffällig. Sie lagen bei 80 mmHg, ohne daß die Patientin einen Atemstillstand hatte. Während der gesamten Überwachungszeit blieben sie über 50 mmHg (Abb. 6f).

Der Patient Eto 2-2 hatte eine deutliche Bradykardie bei der Narkoseinleitung (Tab. 7c) und hustete bei der Intubation, die vorgesehene Alfentanilmenge wurde jedoch beibehalten. Der Narkoseverlauf war völlig unauffällig, die Blutdruckwerte während der gesamten Operation unverändert (Abb. 5f). Bei diesem Patienten wurde die Operation überraschend schnell beendet, die Alfentanilinfusion wurde somit zu spät abgestellt. 20 Minuten nach Beendigung der Zufuhr aller Narkotika hob der Patient die Hand. Er hatte eine suffiziente Spontanatmung und konnte extubiert werden. Er war gut ansprechbar. Im Aufwachraum trat 10 Minuten später plötzlich eine Bradypnoe auf. Nach weiteren 10 Minuten stiegen plötzlich Druck und Frequenz an, der Patient war

nicht mehr ansprechbar und hatte einen Atemstillstand. Er mußte mit Maske und 100 % Sauerstoff beatmet werden. Nach 0,2 mg Naloxon war eine gesicherte Spontanatmung vorhanden (Tab. 10c). Kurz darauf hatte er heftige Übelkeit. Die PCO_2 -Werte waren während der gesamten Überwachungszeit erhöht (Abb. 6f), der Kreislauf war stabil. Der Patient berichtete am Ende der Überwachungszeit auf Befragung von wechselnden Wach- und Tiefschlafphasen (Tab. 12).

Eine weitere Patientin der Etomidat-Gruppe-2 (Eto 2-3) erhielt wegen mangelhafter zerebraler Dämpfung schon zur Narkoseeinleitung DHB (Tab. 7). Diese Patientin kam sehr nervös und voller Angst zur Narkoseeinleitung. Sie hatte erhöhte Blutdruckwerte und eine extreme Tachykardie (160 Schläge/Min., Abb. 5f). Diese wurde weder durch Alfentanil, noch durch Etomidat verändert. Erst nach 5 mg DHB konnte sie intubiert werden. Der Blutdruck sank von 155/100 mmHg auf 100/70 und die Frequenz auf 90 Schläge/Min. (Abb. 5f). Intraoperativ hatte die Patientin deutliche Kreislaufschwankungen, sodaß sie nochmals 5 mg DHB bekam (Tab. 9c). Danach konnte die Narkose ohne zusätzliche Anästhetika zu Ende geführt werden. Allerdings mußten die hohen Blutdruckwerte intraoperativ mit 0,075 mg Clonidin gesenkt werden. Die Patientin hatte schon vor Beendigung der Etomidatinfusion eine suffiziente Spontanatmung, war 2 Minuten nach Abstellen der Infusion ansprechbar und konnte nach weiteren 2 Minuten extubiert werden. Bei der Extubation trat ein erhöhter systolischer Blutdruck und ein Frequenzanstieg von 90 auf 120 Schläge/Min. auf (Abb. 5f). Die Kreislaufparameter normalisierten sich im Aufwachraum nach kurzer Zeit. Ca. 2 Stunden nach Operationsende erhielt die Patientin 25 mg Pethidin

gegen Schmerzen (Tab. 11b).

Auch bei der 4. Patientin der Etomidat-Gruppe-2 (Eto 2-4), bei der eine AV-Resektion durchgeführt wurde, genügten Alfentanil- und Etomidatinfusion nicht für eine zufriedenstellende Anästhesie. Die Narkoseeinleitung und Intubation verliefen nach Vorschrift. Nach erster Alfentanilgabe sank der Blutdruck von 130/80 (Kontrollwert, wach) auf 110/80. Zu Operationsbeginn stieg er jedoch wieder merklich an (150/110), ebenso die Herzfrequenz. Trotz häufiger Alfentanilboli zu je einem Milligramm konnte keine Senkung von Blutdruck und Frequenz erreicht werden. Erst nach 5 mg DHB fielen die Werte langsam auf 130/80 und blieben bis zum Ende nahezu stabil. Einmal erhielt die Patientin noch 2 mg Alfentanil und Succinylcholin wegen Pressens. Diese Patientin benötigte insgesamt 11 mg (!) Alfentanil zusätzlich zur Infusion (Abb. 5f). In der Aufwachphase stieg während der Extubation der systolische Blutdruck auf Werte bis 160 mmHg an, der diastolische Druck und die Frequenz blieben dabei unverändert. Die Patientin konnte bei gesicherter Spontanatmung extubiert werden und war ansprechbar. 15 Minuten nach der Extubation erhielt sie im Aufwachraum 25 mg Pethidin. Sie klagte während der Überwachungszeit häufig über Schmerzen die sich erst nach 50 mg Pethidin und 1 Ampulle (0,3 mg) Buprenorphin besserten.

4. Diskussion

4.1. Kritische Würdigung der Methoden

Mit der vorliegenden Studie sollten vor der klinischen Einführung von Alfentanil erste Erfahrungen bei längerdauernden chirurgischen Eingriffen gesammelt werden. Zu Beginn der Studie lagen nur wenige, aber durchwegs positive Berichte über die Anwendung von Alfentanil bei kurzen Narkosen vor. Vor der kritischen Würdigung der experimentellen Methodik und der Narkoseführung scheint es uns wesentlich, darauf hinzuweisen, daß die sehr ins einzelne gehenden Vorschriften für die Durchführung der Narkosen und die Alfentanildosierung kaum Spielraum für Modifikationen ließen und Erfahrungen mit der Alfentanilgabe bei längerdauernden Eingriffen kaum vorlagen. Für die Gewinnung eines ersten Überblicks über die Eignung von Alfentanil für längerdauernde Narkosen schien es uns nicht sinnvoll, bei der insgesamt kleinen Zahl von 26 Narkosen wesentliche Änderungen bei der Dosierung der Medikamente vorzunehmen. Auch negative Resultate sind unter kontrollierten Bedingungen für die Ableitung von Empfehlungen zur klinischen Anwendung von Alfentanil äußerst wertvoll.

4.1.1. Narkosen

Die operativen Eingriffe, denen sich die Patienten unterziehen mußten, wählten wir aus vielen operativen Fachgebieten. Wir setzten Alfentanil ein, ohne die Art des Eingriffs zu berücksichtigen. Das hatte den Vorteil, daß man einen groben Überblick gewinnen konnte, für welche Art von Eingriffen Alfentanil gut oder weniger gut geeignet ist. Hätte man

sich jedoch auf einige ausgewählte Eingriffe beschränkt, vor allem bei der geringen Patientenzahl, hätte man die Narkosen untereinander besser beurteilen können.

In den Vorschriften zur Narkoseführung war nicht festgelegt, wann Alfentanil repetitiv und wann mittels Perfusor appliziert werden sollte. Da es um erste klinische Erfahrungen ging, wurde die Zuweisung der Patienten nicht randomisiert. Bei Eingriffen von mittellanger Dauer entschieden wir uns häufiger für die Repetitivapplikation. Waren sehr lange Narkosezeiten zu erwarten, entschieden wir uns öfter für die kontinuierliche Alfentanilzufuhr. Sicherlich wäre es, schon im Hinblick auf die unterschiedliche Dosierung, sinnvoller gewesen, die Entscheidung, ob Alfentanil repetitiv oder mittels Perfusor zugeführt werden sollte, von der Art der Eingriffe abhängig zu machen. Es ist ja bekannt, daß Patienten z.B. bei Abdominaleingriffen eine höhere Dosis benötigen (60).

Das Vorgehen bei Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkosen war genau festgelegt. Für die Einleitungsphase mag die im Rahmen einer klinischen Studie Vorteile bringen. Man kann beurteilen, wie sich das Medikament für diesen, jedesmal ähnlich ablaufenden Vorgang eignet. Während der Operation muß eine Narkose jedoch so geführt werden, daß sie den operativen Erfordernissen entspricht.

Die Vorschriften sahen speziell in den Gruppen mit kontinuierlicher Alfentanilzufuhr nur bei höherem Alfentanilbedarf Variationsmöglichkeiten bei der Dosierung vor. Die Dosierung der Alfentanilinfusion konnte nicht verändert werden, auch wenn eine geringere Dosis ausgereicht hätte. Die Konzentration der übrigen Anästhetika war genau festgelegt und nahm keine Rücksicht auf individuelle Unterschiede des Anästhetikabedarfs. In der Anästhesie ist aber

die individuelle Dosierung sämtlicher anzuwendender Pharmaka ein sinnvolles Grundprinzip. So hätte vermutlich bei manchen Patienten Lachgas zur zerebralen Dämpfung genügt, während andere Patienten, wie z.B. der Patient Eto 2-4, höhere Konzentrationen der Zusatzanästhetika benötigt hätten.

4.1.2. Analytik

Die Alfentanilkonzentration im Plasma kann gaschromatographisch oder mittels Radioimmunoassay (RIA) bestimmt werden (42). Wir entschieden uns für den gaschromatographischen Nachweis, da diese Methode in unserem Labor bereits erfolgreich angewandt worden ist (Dissertation Rödiger, Universität München 1986). Betrachtet man die erstellte Eichgerade (Abb. 4) aus den gemessenen Standardwerten und die errechneten Variationskoeffizienten, so erwies sich dieses Vorgehen als relativ gut reproduzierbar und ausreichend exakt.

4.2. Kritische Würdigung unserer Erfahrungen mit Alfentanil bei längerdauernden chirurgischen Eingriffen

4.2.1. Narkoseeinleitung bis zum Hautschnitt

Die Narkoseeinleitung mit Alfentanil verlief in allen Gruppen nahezu problemlos. Häufig beschriebene Nebenwirkungen wie Thoraxrigidität und Bradykardie (38, 55), konnten offensichtlich durch Injektion von 0,5 mg Atropin i.V., 5 Minuten vor der Einleitung, und 1 - 2 mg Pancuronium bei über 80 % der Patienten vermieden werden (50, 52, 55). Bei langsamer Injektion des Alfentanils, in der Bolusgruppe wurden z.B. 2,5 mg in 30 Sekunden verab-

reicht, ist das Auftreten einer Thoraxrigidität wohl nicht so häufig (55).

Nach der ersten Alfentanilgabe beobachteten wir bei ca. 70 % der Fälle ein leichtes Absinken des Blutdruckes. Verschiedene Autoren führen dieses Absinken auf einen verminderten Sympathikotonus nach erstmaliger Gabe eines Opioids zurück (34). Bei 22 unserer 26 Patienten waren die Blutdruckwerte auch während der Intubation gleichbleibend. Dies zeigt, daß 2,5 mg Alfentanil ausreichten, den Intubationsreiz zu unterdrücken. Die bei Intubationen häufig beobachteten sympathikotonen Reaktionen, wie Blutdruck- und Frequenzanstiege, blieben weitgehend aus. Bei 42 % der Patienten die Alfentanilboli erhalten hatten, und bei 16 %, die eine Alfentanilinfusion erhalten hatten, das sind 2 Patienten aus der Gruppe Eto-2, reichten die vorgesehenen Arzneimittelmengen nicht, die Zeit zwischen Narkoseeinkleitung und Operationsbeginn zu überbrücken. Bei allen Patienten, die eine Alfentanilinfusion und ein volatiles Anästhetikum erhielten, war die vorgesehene Menge ausreichend. Die Tatsache, daß besonders in den Etomidatgruppen die vorgeschriebene Arzneimittelmenge nicht ausreichte, muß wohl so interpretiert werden, daß die vorgeschriebene Etomidatdosis zu niedrig war.

4.2.2. Operative Phase

Bei 57 % unserer Patienten, bei denen Alfentanil in repetitiven Boli gegeben worden war, war die Narkosequalität während der Operation nicht zufriedenstellend. Es kam häufig zu Blutdruckanstiegen über 25 % des Ausgangswertes, gefolgt von einer kurzzeitigen Normalisierung des Blutdrucks nach einem weiteren Bolus. Bei 40 % beobachteten wir intraope-

rativ Aufwachreaktionen wie Abwehrbewegung, Schlucken oder Husten. Dies war ein klarer Nachteil der Anwendung von Alfentanil in Form von repetitiven Boli. Einige Patienten zeigten Aufwachreaktionen, ohne typische Vorzeichen wie z.B. Tränenfluß, Anstieg von Blutdruck oder Herzfrequenz. In über 80 % der Fälle hat sich gezeigt, daß die Alfentanilboli in Abständen von 10 - 20 Minuten und darunter verabreicht werden mußten. Bei ca. 20 % der Fälle waren die Kreislaufreaktionen und Aufwachzeichen auch durch wiederholte Alfentanilboli in kurzen Abständen nicht zu beheben. Wir mußten, in Abweichung von dem vorgeschriebenen Procedere (Abb. 2), entweder die Verdampferkonzentrationen erhöhen, oder Dehydrobenzperidol (DHB) verabreichen, um die Narkose überhaupt weiterführen zu können.

Die Narkoseverläufe derjenigen Patienten, die intraoperativ Alfentanil kontinuierlich und als Zusatzanästhetika Halothan oder Enfluran erhalten hatten, waren unauffällig. Die Narkosen hatten einen gleichmäßigen Verlauf, ohne größere Abweichungen im Blutdruck- und Frequenzverhalten. Zusätzliche Medikamente wurden nicht benötigt. Die Patienten zeigten keine Aufwachreaktionen. Sie kamen mit der Alfentanilinfusion nahezu aus und sie brauchten in 50 % der Fälle nur einen Zusatzbolus. Die Verdampferkonzentrationen waren ausreichend. Kein Patient benötigte zusätzlich Dehydrobenzperidol. Intraoperativ erwies sich somit die höher dosierte kontinuierliche Zufuhr als vorteilhafter gegenüber der Bolusapplikation von Alfentanil. In der Gruppe mit Etomidat als Zusatzanästhetikum benötigte die Hälfte der Patienten der Infusionsgruppe zusätzlich Dehydrobenzperidol zur Weiterführung der Narkose. Wie bereits in den Ausführungen zur Narkoseeinleitung erwähnt, war wohl die Etomidatdosis zu niedrig gewählt. Die Etomidatinfu-

sionsrate betrug während der gesamten Narkosezeit 0,3 mg/kg/Std (Abb. 2).

4.3. Aufwachphase - Beobachtungen nach Beendigung der Alfentanilzufuhr

60 % der Patienten, die Alfentanilboli kombiniert mit einem volatilen Anästhetikum erhalten hatten, atmeten ca. 30 Minuten (Tab. 10 a und 10 b) nach dem letzten Alfentanilbolus spontan und konnten kurz danach extubiert werden. Bei der Bolusgruppe, die zusätzlich Etomidat erhalten hatte, waren bei 75 % der Patienten die Zeiten bis zum Einsetzen der Spontanatmung und der Extubation, mit 57 Minuten (Medianwert), fast doppelt so lang, wie in den Gruppen, die Halothan oder Enfluran erhalten hatten. Ursache sind wohl ein Kumulationseffekt von Etomidat (17, 58), mit dem man bei längerer Zufuhr rechnen muß und eine Verstärkung der Alfentanilwirkung (66). Bei allen Infusionsgruppen dauerte das Aufwachen annähernd gleich lang, ca. 43 Minuten. Diese Patienten erhielten mit 1,35 µg/kg/Min bis 2,81 µg/kg/Min eine höhere Alfentanildosis als die Patienten die Alfentanilboli erhalten hatten (0,48 µg/kg/Min bis 1,44 µg/kg/Min). Wir sahen hier keinen Einfluß von Etomidat auf die Alfentanilwirkung.

Bei den Patienten, die zusätzlich Halothan erhalten hatten (Gruppen H-1 und H-2), zeigte sich ein weiteres Phänomen, nämlich die in Kapitel 3.6. beschriebenen "heftigen Aufwachreaktionen".

Ähnliche Reaktionen wurden von FREYE bei Narkosen mit Fentanyl beschrieben, wenn nach Beendigung der Operation Fentanyl mit Naloxon antagonisiert wurde (16). FREYE beschreibt dies folgendermaßen: "Dieser Zustand war dadurch gekennzeichnet, daß es zu einem

deutlichen Anstieg von Blutdruck und Puls kam, der Tubus wurde nicht mehr toleriert und mußte entfernt werden. Erst in den folgenden 15 Minuten fielen Blutdruck und Frequenz auf den Ausgangswert zurück." FREYE schließt daraus, daß diese Reaktionen durch die schlagartige Verdrängung des Fentanyls vom Rezeptor hervorgerufen werden. Bei Narkosen mit Alfentanil und Halothan konnten wir ähnliche Reaktionen in ca. 27 % der Fälle beobachten, ohne daß Naloxon benutzt wurde. Betroffen waren 50 % der Patienten mit Alfentanilinfusion und 25 % der Patienten mit Bolusapplikation, allerdings nur in den zwei Halothangruppen. Eine Erklärung dafür, warum dieses Phänomen nur in den Halothangruppen auftrat, sehen wir nicht.

4.3.1. Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Effekte, die in der postoperativen Überwachungszeit auftraten, sind die gleichen Nebenwirkungen, wie sie auch von anderen morphinartigen Analgetika bekannt sind, vor allem Übelkeit und Erbrechen. Sie sind dosisabhängig (25).

64 % der Patienten mit niedriger Alfentanildosierung und 33 % aus der hochdosierten Gruppe benötigten im Aufwachraum ein Analgetikum, weil die analgetische Alfentanilwirkung innerhalb kurzer Zeit beendet war. Der Zeitpunkt, zudem das erste Analgetikum verabreicht werden mußte, war, wie man bei 3 Patienten der hochdosierten Gruppe (H 2-2, E 2-3, Eto 2-4) deutlich sehen kann, unabhängig von der zuvor verabreichten Alfentanildosis und bei diesen Patienten ca. 1 Std nach Beendigung der Alfentanilzufuhr. Ausschlaggebend für den Analgetikabedarf und den Zeitpunkt war die Art des Eingriffes. Die kurz nach Narkoseausleitung erforderlich werdende

Gabe weiterer Analgetika gefährdet die Patienten postoperativ erneut durch deren atemdepressorische Wirkung.

Bei schmerzhaften Eingriffen, z.B. Oberbaucheingriffen, scheint der Einsatz von Alfentanil insgesamt nicht vorteilhaft: Intraoperativ benötigen die Patienten große Mengen Alfentanil, was häufig dazu führte, daß die Alfentanilwirkung nach Operationsende mit Naloxon antagonisiert werden mußte (Patient H 2-2), oder, daß die analgetische Wirkung bald verklungen war und der Patient nach kurzer Zeit erneut ein Analgetikum brauchte.

58 % der Patienten, die eine Alfentanilinfusion erhalten hatten (7 von 12), benötigten Naloxon, um die postoperative Atemdepression zu beherrschen. Kein Patient in den niedrig dosierten Gruppen erhielt Naloxon.

Besonders die Patienten der beiden Halothangruppen H 1 und H 2 zeigten in den ersten Stunden der postoperativen Überwachungszeit, bei Kontrolle der Blutgase, erhöhte $p\text{CO}_2$ -Werte, die wir auf alveoläre Hypoventilation infolge der alfentanilbedingten Atemdepression zurückführen. Auffallend niedrige $p\text{CO}_2$ -Werte findet man in Gruppe E 1 (Abb. 6 c). Hier wurden postoperativ auch in 83 % der Fälle Analgetika benötigt. Bei den niedrigen $p\text{CO}_2$ -Werten in Gruppe E 1 handelt es sich wohl zum Teil um schmerzbedingte Hyperventilation.

Die während der postoperativen Überwachungszeit häufig erhöhten $p\text{CO}_2$ -Werte zeigen, daß es nach größeren Alfentanildosen notwendig ist, die Patienten für längere Zeit im Aufwachraum sorgfältig zu überwachen. Es ist nicht möglich, sie ohne Risiko für den Patienten innerhalb kurzer Zeit auf Station zu verlegen.

4.4. Ergebnisse anderer Untersucher mit Alfentanil bei längeren Eingriffen

4.4.1. Beurteilung der Narkoseverläufe

4.4.1.1. Narkoseeinleitung

Alfentanil zeigte bei der Narkoseeinleitung einen raschen Wirkungseintritt (12, 44, 61), ca. 75 Sekunden bei Patienten, die mit einem Benzodiazepinpräparat praemediziert worden waren, und 134 Sekunden bei Patienten, die nur Atropin erhalten hatten (44, 61). Mit Benzodiazepinen praemedizierte Patienten benötigten außerdem weniger Alfentanil zur Narkoseeinleitung (12). Alfentanil allein genügte auch hier, den Intubationsreiz zu unterdrücken (37). In einigen Fällen fiel nach erstmaliger Injektion von Alfentanil ein vorübergehendes, nicht therapiebedürftiges Absinken des arteriellen Mitteldruckes auf (12, 33). Opioidbedingte Bradykardie war durch vorherige Atropingabe (Atropin i.v. kurz vor der Narkoseeinleitung) zu vermeiden (55, 68).

4.4.1.2. Intraoperative Narkosequalität und postoperative Phase

Bei Bolusapplikation wurde, wie auch in unserer Untersuchung, intraoperativ ein sehr unruhiger Narkoseverlauf festgestellt (12, 36, 38), d.h., beim Nachlassen der analgetischen Wirkung des Alfentanils kam es zu deutlichen Blutdruckanstiegen, gefolgt von einem Blutdruckabfall nach Gabe eines weiteren Alfentanilbolus. Es ist daher wichtig, die Patienten bei der Anwendung von Alfentanil kreis-

laufmäßig gut zu überwachen, weil rasch und unerwartet Blutdruckanstiege auftreten können (38). Intraoperativ wurden häufig Repetitionsboli in kurzen Abständen benötigt, die jedoch nicht zu einem verlängerten Nachschlaf führten (38).

Außer Anstiegen von Blutdruck und Herzfrequenz kam es bei Alfentanilanwendung zu Bewegungen (30, 40, 53), Tränen- (53, 67) und Speichelfluß (53).

Gleichmäßigere Narkoseverläufe erreichten z.B. De LANGE (12), LAMARCHE (35) u.a. mit Alfentanilinfusionen. So schien es verschiedenen Untersuchern zweckmäßig, für längere Eingriffe Alfentanil per infusionem zu verabreichen (36, 68).

Unsere Ergebnisse zeigen, daß über 80 % der Patienten ca. 5 - 20 Minuten nach dem Abstellen der Lachgaszufuhr ansprechbar waren. Die Aufwachzeiten in anderen Untersuchungen sind häufig kürzer als in unserer Untersuchung, maximal 5 Minuten (8,53). In einer Studie von SCHÜTTLER und STÖCKEL (54), in der die Alfentanildosis ca. ein Drittel höher war als in unserer Studie, mußten die Patienten 2 Stunden nachbeatmet werden.

Die Aufwachzeiten scheinen sich bei kontinuierlicher Alfentanilzufuhr mit steigender Dosierung zu verlängern (Tab. 10 a - 10 c). Wie bereits zuvor erwähnt, war dies bei Anwendung von repetitiven Alfentanilboli nicht so deutlich.

Verlängerte Nachschlafzeiten beobachtete man häufig auch, wenn Alfentanil mit Etomidat kombiniert, oder kurz nach Operationsende ein Analgetikum gegeben wurde (66).

In einigen Studien wurden Narkosen mit Alfentanil und Narkosen mit Fentanyl verglichen (1, 20, 32, 51, 68). Intraoperativ benötigte ANDREWS und Mitarbeiter (1) bei Narkosen mit Alfentanil weniger zusätzliche Narkotika als bei vergleichbaren Narkosen mit Fentanyl. In Doppelblindsstudien testeten

L. van LEEUWEN et al. (20, 66) den postoperativen Analgetikabedarf bei Narkosen mit Fentanyl und Alfentanil. Die Häufigkeit des postoperativen Analgetikabedarfs war in beiden Gruppen gleich, jedoch erhielten die Alfentanilpatienten früher ein Analgetikum, als die Fentanylpatienten.

4.4.2. Alfentanileffekte auf die Atmung

Bei Untersuchungen an gesunden Versuchspersonen führte Alfentanil, nach einem kurzzeitigen Anstieg innerhalb einer Minute, zu einem deutlichen Absinken des Atemminutenvolumens. Dieser Effekt hielt 2 bis 9 Minuten nach der Injektion an und war dosisabhängig (29, 30, 52). Nach 30 bis 50 Minuten wurde, unabhängig von den verabreichten Dosen, keine Atemdepression mehr festgestellt (29, 30).

Nach größeren Dosen, oder wenn Alfentanil zusammen mit anderen Narkosemitteln benützt wird, müssen die Patienten beatmet werden (25), ebenso wie bei anderen Opioiden. Alfentanil führt zu einer Atemdepression, die in die postoperative Phase hineinreicht und mit Naloxon antagonisiert werden kann (30, 52). Sie wird durch Substanzen wie z.B. Etomidat, DHB, oder Benzodiazepine verstärkt (33, 63, 66).

Eine Verringerung der Gefahr einer klinisch relevanten Atemdepression die in die postoperative Phase hinein anhält, sollte durch Anpassung der Dosis an die zu erwartende Operationsdauer erreicht werden (2, 3, 67, 68). Daß hierbei die verabreichte Gesamtdosis von Bedeutung ist, läßt sich aus unseren Ergebnissen bei den Infusionsgruppen ableiten. Bis auf einen Patienten (Eto 2-2), stellten wir die Alfentanilzufuhr mindestens 20 Minuten oder noch länger vor Operationsende ab. Bei 6 der restlichen 11 Patienten, also 54 %, der Gruppen mit Alfenta-

nilinfusionen, bestand trotzdem eine so starke Atemdepression, daß sie mit Naloxon antagonisiert werden mußte (Abb. 7). Die Ursache dürfte in einer relativen Überdosierung liegen.

Bis jetzt sind insgesamt 3 Fälle beschrieben worden (35, 59, 71), bei denen 60 bis 70 Minuten nach Ende der Alfentanilinfusion ein Atemstillstand eintrat, nachdem sie vorher wach waren und suffizient spontan atmeten. In unserer Studie trat bei Patient Eto 2-2 ebenfalls ein Atemstillstand ein, nachdem der Patient bereits ohne Antagonisierung mit Naloxon, ein suffiziente Spontanatmung hatte, wach und ansprechbar war. Dieser Patient war bereits 10 Minuten im Aufwachraum, als er plötzlich bradypnoisch wurde. Nach weiteren 10 Minuten stiegen plötzlich Blutdruck und Herzfrequenz an, der Patient war nicht ansprechbar, hatte einen Atemstillstand und mußte mit einer Sauerstoffmaske beatmet werden. Betrachtet man bei diesem Patienten das Konzentrations - Zeitprofil zusammen mit dem Verlauf der PCO_2 -Werte nach der Extubation (Abb. 6 f und 12), so kann man zum Zeitpunkt des Atemstillstandes keinen sekundären Wiederanstieg der Plasmakonzentration sehen. Die Plasmakonzentration ist dabei 163 ng/ml. Wir benötigten 0,2 mg Naloxon, bis der Patient suffizient atmete. Anzumerken ist, daß bei diesem Patienten die verabreichte Alfentanildosis relativ zu hoch war, weil die Operation nicht wie geplant durchgeführt wurde. Der Patient ist jedoch ein Beispiel dafür, daß hohe Dosen Alfentanil auch zu späteren Zeitpunkten sehr gefährlich werden können.

In vergleichenden Untersuchungen mit Fentanyl zeigte Alfentanil weniger Atemdepression (51, 65, 67, 71). Die alfentanilbedingte Atemdepression hielt kürzer an, als jene nach Fentanyl (34). Die untersuchten Patienten benötigten weniger häufig Naloxon

zur Antagonisierung einer Atemdepression, wenn zur Narkose Alfentanil statt Fentanyl verwendet wurde, besonders wenn die letzte Alfentanilgabe länger als 10 Minuten zurücklag (20, 71). Bei diesen Untersuchungen handelt es sich allerdings um Narkosen mit einer sehr geringen Alfentanilmenge. Es darf nicht übersehen werden, daß auch bei Narkosen mit Alfentanil mit dem Auftreten einer klinisch bedeutsamen Atemdepression zu rechnen ist (31).

SCHÜTTLER et al. (54) ebenso wie HUG et al. (3) fanden, daß bei einer Alfentanilplasmakonzentration von 160 ± 37 ng/ml, nach Beendigung der Narkose, eine ausreichende Spontanatmung vorlag.

Nach unseren Ergebnissen gilt das, wie wir bereits zuvor gesehen haben, nicht uneingeschränkt. Abbildung 7 zeigt, daß wir bei fast 60 % der Patienten, bei denen die Plasmakonzentration zum Extubationszeitpunkt über 150 ng/ml lag, Naloxon zur Antagonisierung der Atemdepression benötigten. SHAFER (60) untersuchte an 53 Patienten die Möglichkeit der Anwendung von Alfentanilinfusionen und das Auftreten einer postoperativen Atemdepression. Patienten, die nach Beendigung der Narkose eine Plasmakonzentration über 200 ng/ml hatten, benötigten Naloxon. Betrachtet man die Untersuchungen zu der atemdepressorischen Wirkung von Alfentanil zusammen mit unseren Ergebnissen, so findet man besonders bei den Narkosen, bei denen Alfentanilinfusionen verabreicht wurden postoperativ, kaum Vorteile gegenüber Fentanyl-narkosen. Auch wenn die atemdepressorische Wirkung des Alfentanils weniger lang anhält, als jene des Fentanyls, müssen die Patienten nach Alfentanil in höherer Dosis postoperativ für einige Zeit überwacht werden.

4.4.3. Alfentanilwirkungen auf Herz und Kreislauf

Alfentanil hat, ähnlich wie Fentanyl (21, 50), kaum hämodynamische Eigenschaften (13, 15, 29, 34, 44). Lediglich nach der ersten Gabe beim Einleiten einer Narkose kann es zu Bradykardie und Hypotension kommen (21, 50, 52). Wie bereits zuvor erwähnt, kann man die Bradykardie durch Injektion von Atropin i.v. unmittelbar vor der Narkoseeinleitung vermeiden (38, 50, 52). Der verschiedenlich beobachtete Blutdruckabfall war meist unbedeutend, vorübergehend (13, 34) und nicht therapiebedürftig. Durch langsames Injizieren, besonders bei höheren Dosen, kann eine ausgeprägtere Hypotension weitgehend vermieden werden (13, 43, 55). Alfentanil hat keine Auswirkungen auf das Schlagvolumen bzw. die Kontraktilität des Herzens (13, 34). KRAMER führt ein Ansteigen des pulmonalarteriellen Mitteldruckes und des pulmokapillären Verschußdruckes auf die alfentanilbedingte Apnoe und die damit verbundene Hyperkapnie zurück (34).

Intraoperativ konnte man besonders bei der Anwendung von Alfentanilboli zur Narkose (38) häufig Tachykardie und Hypertension beobachten. Dies ist keine alfentanilbedingte Nebenwirkung, sondern als ein Zeichen ungenügender Analgesie oder ungenügender zerebraler Dämpfung zu interpretieren. Bei Narkosen mit Alfentanilboli macht sich besonders die kurze Wirkungsdauer des Alfentanils bemerkbar. Durch einen erneuten Bolus können Tachykardie und Hypertension meist kurzfristig behoben werden (2, 3, 13, 38). Bei der Bolusapplikation von Alfentanil sind Repetitionsintervalle von weniger als 20 Minuten notwendig (vergl. unsere Ergebnisse Abb. 5 a, 5 c, 5 e und eine Arbeit von STÖCKEL und Mitarbeitern, 64).

4.4.4. Andere häufige Nebenwirkungen von Alfentanil

Thoraxrigidität

Oft fiel nach erstmaliger Alfentanilzufuhr eine bereits vom Fentanyl her bekannte (10, 24) Starre der Brustwand auf. Sie trat allerdings bei Alfentanil häufiger auf (44). Über 50 % der Patienten entwickelten in Untersuchungen, in denen kein Muskelrelaxans wie Pancuronium verwendet wurde, eine Thoraxregidität (38, 44). Diese konnte so stark sein, daß die Patienten erst nach Gabe eines depolarisierenden Muskelrelaxans zu beatmen waren (12, 38).

Die Häufigkeit des Auftreten einer Thoraxrigidität war deutlich geringer, wenn die Patienten mit Benzodiazepinen prämediziert worden waren, eine geringe Dosis Pancuronium oder ähnliches vor der Alfentanilgabe verabreicht und Alfentanil langsam injiziert worden war (12, 36, 55). In unserer Untersuchung beobachteten wir das Auftreten einer Thoraxwandstarre nur in 15 % der Fälle.

Übelkeit und Erbrechen

Bei allen Opioiden treten als Nebenwirkungen häufig Übelkeit und Erbrechen auf (27, 48). So auch bei Alfentanil (8, 53). Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Patienten der Bolusgruppen, die im Schnitt geringere Dosen erhalten hatten, weniger oft an Übelkeit und Erbrechen litten. In den Bolusgruppen waren es 21 %, in den Infusionsgruppen dagegen 58 % (Tab. 12). Die Gesamtdosen in den Bolusgruppen betrugen 6 bis 14 mg, in den Infusionsgruppen 14 bis 45 mg. LÖFFLER benützte Alfentanil in seiner Studie (38) ebenfalls in sehr niedriger Dosierung, mit einer Gesamtdosis von maximal 2 bis 4 mg, und stellte fest, daß wenige Patienten unter Übelkeit und Erbrechen litten. Bei einer höheren Dosis wurde

diese Nebenwirkung häufig beschrieben (40, 48, 59, 66, 68). Im wesentlichen trat sie ebenso häufig auf, wie nach Fentanyl (14, 20).

4.4.5. Dosierung von Alfentanil

Zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie gab es noch keine Richtlinien zur Dosierung von Alfentanil. In unserer Untersuchung arbeiteten wir mit 2 verschiedenen Dosierungsschemata. Im einen Fall wurde Alfentanil in Form von Repetitionsboli, nach einem initialen größeren Bolus, verabreicht. Die Patienten erhielten ca. 0,5 bis 1,5 $\mu\text{g/kg/Min}$. Die Narkosen zeigten einen sehr unruhigen Verlauf, obwohl zusätzlich volatile Anästhetika bzw. ein Hypnotikum zum Lachgas- O_2 -Gemisch verabreicht wurden und die Patienten mit Benzodiazepinen prämediziert waren. Der unruhige Narkoseverlauf dürfte wohl an der Applikationsform liegen. In einer anderen Untersuchung von L. van LEEUWEN und Mitarbeitern (68) erhielten die Patienten ähnliche Dosen als Infusion. Ca. ein Drittel dieser Patienten benötigte Zusatzboli von 0,5 mg. Im großen und ganzen berichteten die Autoren jedoch von zufriedenstellenden Narkosen. Bei längeren Narkosen scheinen also wie, auch andere Untersuchungen bestätigen (38, 68), Alfentanilinfusionen vorteilhafter als Repetitionsboli.

Bei der Anwendung von Alfentanil ist es sehr wichtig, die Dosierung an die zu erwartende Belastung durch Operation anzupassen. Aus einer Untersuchung von SHAFER (60) geht hervor, daß Patienten z.B. bei abdominalen Eingriffen eine höhere Dosis benötigen. Günstig beurteilten AUSEMS et al. (2, 3) Narkosen, bei denen Alfentanil per infusionem angewendet und die Infusionsrate an den momentanen Bedarf

angepasst war. Während der Operation erhielten diese Patienten 1 µg Alfentanil/kg Körpergewicht/Minute und ein volatiles Anästhetikum. Bei schmerzhaften chirurgischen Reizen wurde die Infusionsrate kurzfristig erhöht. Ca. 15 Minuten vor Operationsende wurde die Infusion ganz abgestellt und die Narkose nur noch mit N₂O/O₂ aufrechterhalten.

Unsere Infusionsgruppen erhielten Alfentanil nach dem sogenannten Wagner-Schema (69), d.h., am Anfang wird eine initiale Schnellinfusion mit einer hohen Dosis appliziert, bei uns 10 mg in 10 Minuten, danach wird auf die eigentliche Erhaltungsdosis reduziert, bei uns 6 mg/Std (Abb. 2). Der Vorteil dabei ist, daß schnell eine therapeutisch wirksame Konzentration in Blut und Gewebe erreicht wird.

SCHÜTTLER und STÖCKEL (64) benützten dieses Schema, wobei die initiale Schnellinfusion über 10 Minuten mit 15 mg lief und die Infusionsrate zur Narkoseaufrechterhaltung 9 mg/Std betrug. Diese Dosis war so hoch, daß die Patienten entweder 2 Stunden nachbeatmet oder die Alfentanilwirkung mit Naloxon antagonisiert werden mußte. Unsere Dosis war ein Drittel niedriger. Wir benützten allerdings zusätzliche Anästhetika, die die Alfentanilwirkung verstärken. Wie am Beispiel der Patienten H 2-1 und H 2-3 ganz deutlich zu sehen ist, aber auch bei Betrachtung der pCO₂-Werte (Abb. 6 b, 6 d u. 6 f) und dem Naloxonbedarf (Tabelle 10), war diese Dosis zu hoch. Vergleicht man die Mengen, die pro Kilogramm Körpergewicht und Zeiteinheit gegeben worden sind in (µg/kg/Min), so sind sie mit Werten zwischen 1,5 und 2,8 µg/kg/Min fast doppelt so hoch, wie die von AUSEMS und HUG (2). Allerdings sieht man auch an unseren Patienten, wie wichtig es ist, die Dosierung an die Art der Operation anzupassen. Bei den Patienten H 2-1 und H 2-3 fällt die Überdo-

sierung auf. Patient Eto 2-4 dagegen benötigte zusätzlich zur Alfentanilinfusion 11 Boli von 1 mg (Tabelle 9 c), weil die Dosierung der Alfentanilinfusion alleine bei einer AV-Resektion nicht ausreichte.

HUG hält das Wagner-Schema eher für lange Eingriffe geeignet (25). Bei mittellangen Eingriffen, Dauer ca. 20 bis 120 Minuten, ist wohl, nach den Untersuchungen von HUG und AUSEMS (2, 3), die Kombination einer Alfentanilinfusion mit einem initialen Bolus besser. Bei der Bemessung der Alfentanildosis ist auch immer zu berücksichtigen, ob und welche Zusatzanästhetika verwendet werden (25).

In einer anderen Untersuchung von LAUVEN und STÖCKEL (36) war die Alfentanildosis geringer. Ähnlich wie in unserer Studie waren die Narkosen entweder mit Alfentanil repetitiv oder per infusionem nach dem Wagner-Schema kombiniert worden. Bei den Narkosen mit Alfentanilrepetition erhielten die Patienten 2 x 2,5 mg, dann alle 20 Minuten 1 mg-Boli, bei den Infusionsnarkosen initial 5 mg in 10 Minuten, dann 3 mg/Std als Erhaltungsdosis. Eingeleitet wurden die Narkosen mit 10 mg Etomidat, Zusatzanästhetika waren 0,5 Vol.% Enfluran und 60 % Lachgas. Die Dosen bei Repetition entsprachen denen in unserer Untersuchung. Die Alfentanildosis der Narkosen mit kontinuierlicher Alfentanilzufuhr entsprach der Hälfte der Dosen unserer Infusionsgruppen. Die Untersucher beschrieben die Narkosen als zu flach und schlugen eine höhere Dosis von Alfentanil oder Enfluran vor (36). Die Infusion war der Bolusapplikation wegen des gleichmäßigeren Narkoseverlaufes überlegen.

Insgesamt waren Narkosen mit Alfentanilinfusion in allen Untersuchungen (26, 36) für die Patienten weniger belastend als jene mit Bolusapplikation. Infusionsraten zwischen 0,5 und 1,5 µg/kg/Min

scheinen auszureichen, wenn zur Narkosenaufrechterhaltung Lachgas, ein volatiles Anästhetikum und zur Narkoseeinleitung ein Hypnotikum verabreicht werden (2). Wählt man eine Infusionsrate unabhängig vom Körpergewicht, so dürfte die Erhaltungsdosis zwischen 3 und 6 mg/Std liegen, wenn noch andere Narkosemittel benützt werden. Zur Narkoseeinleitung können entweder ein Alfentanilbolus von 2,5 bis 5 mg, dazu, bei sehr langen Eingriffen eine initiale Schnellinfusion von ca. 6 bis 9 mg in 10 Minuten verabreicht werden.

4.5. Aspekte der Pharmakokinetik von Alfentanil

4.5.1. Wie unterscheidet sich die Alfentanil- von der Fentanylkinetik?

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, gibt es Unterschiede in der Pharmakokinetik von Alfentanil und Fentanyl, die den Schluß zulassen, daß Alfentanil auch bei längeren Eingriffen besser zu steuern ist als Fentanyl.

Alfentanil hat mit 70 bis 90 Minuten (5, 39, 55) eine kürzere Halbwertszeit als Fentanyl, für das Zeiten zwischen 87 und 346 Minuten angegeben werden (39, 55). Die hohe Plasmaproteinbindung von ca. 90 % (5, 6, 55), die geringere Gewebsbindung (4) und die geringere Fettlöslichkeit von Alfentanil sind für sein geringeres Verteilungsvolumen verantwortlich. Für das Verteilungsvolumen von Fentanyl gibt es unterschiedliche Angaben zwischen 60 und 300 l (39). Das Verteilungsvolumen von Alfentanil wird mit ca. 40 bis 70 l angegeben (39). Annähernd gilt, daß das Alfentanilverteilungsvolumen ein Drittel des Verteilungsvolumens von Fentanyl ausmacht. Das geringere Verteilungsvolumen des Alfen-

tanils hat entscheidenden Anteil an der besseren Steuerbarkeit seiner Wirkungen und seiner kürzeren Eliminationshalbwertszeit.

Untersuchungen der Fentanylkinetik haben ergeben, daß die Plasmakonzentration dieses Opioids nach intravenöser Injektion sehr rasch absinkt (26). Dank seiner Lipophilie wird Fentanyl sehr schnell von gut durchbluteten Geweben, wie z.B. dem Gehirn, allmählich aber auch von weniger gut durchbluteten Geweben, wie Muskulatur und Fettgewebe aufgenommen (39). Dies hat zur Folge daß die gewünschte Wirkung nachläßt, jedoch nicht aufgrund von Eliminationsvorgängen, sondern wegen seiner Umverteilung in die Körperperipherie. Die Elimination der Substanz wird durch die Speicherung in der Peripherie behindert. Mit Alfentanil haben wir nun ein Opioid zur Verfügung, dessen geringere Lipophilie, zusammen mit einer intensiveren Plasmaproteinbindung und einer geringeren Gewebsbindung (4, 6, 39), weniger Substanz in die Peripherie abströmen läßt. Dadurch kann Alfentanil schneller eliminiert werden. Tierversuche haben zudem ergeben, daß die Alfentanilkonzentration des Gehirns nach einmaliger Injektion 7 bis 9 x niedriger ist als die des Plasmas (26, 39). Da die unspezifischen Bindungsstellen im Gehirn rasch gesättigt sind, ist der Wirkungseintritt schneller als beim fentanyl (46).

4.5.2. Antagonisierung der Alfentanil- bedingten Atemdepression

ITZHAK und Mitarbeiter (49) stellten 1982 die Existenz von 4 verschiedenen Opioidbindungsstellen im Gehirn fest, μ , δ , κ , σ -Rezeptoren genannt. Opioide wie Alfentanil und Fentanyl wirken an den μ -Rezeptoren des Gehirns (49). Diese μ -Rezeptoren

bewirken neben Analgesie auch Bradykardie, Miosis und Atemdepression (49). FREYE erklärt diese Nebenwirkungen durch den anatomischen Sitz der μ -Rezeptoren am Hirnstamm (18). An den μ -Rezeptoren wirkt auch der Opioidantagonist Naloxon, weshalb Opioide wie Fentanyl und Alfentanil gut mit Naloxon zu antagonisieren sind (49).

Beim Alfentanil genügt im allgemeinen eine einmalige Naloxondosis zur Antagonisierung von unerwünschten Wirkungen, denn Alfentanil hat mit 70 - 90 Minuten eine ähnliche Halbwertszeit (39), wie Naloxon mit 65 Minuten (54). Fentanyl hat Halbwertszeiten von 1,5 bis 6 Stunden, bei älteren Patienten wurden sogar 15 Stunden gemessen (39), und so einen wesentlich längere Halbwertszeit als Naloxon.

4.5.3. Pharmakokinetische Überlegungen zum Einsatz von Alfentanilinfusionen

Als Ursache für die kurze Wirkungsdauer von Alfentanil nimmt HEYKANTS (23) eine rasche Redistribution, eine geringe Speicherung im peripheren Gewebe und eine relativ schnelle Elimination an. Die kurze Wirkungsdauer des Opioids kann sich beim Einsatz von Alfentanilboli bei längeren Eingriffen nachteilig auswirken. Untersuchungen der Gruppe aus Bonn (54), bei denen die Plasmakonzentrationen während der Alfentanilgabegemessen wurden, zeigten, daß bei Alfentanilboli die Plasmakonzentration innerhalb von 30 Minuten bis zu 90 % absinkt, also benötigten die Patienten ca. alle 20 Minuten einen Alfentanilbolus zur Aufrechterhaltung der Analgesie (64). Wegen der kurzen Wirkungsdauer und der rasch sinkenden Konzentration im Blut bietet sich eine Alfentanilinfusion für längere Eingriffe an.

4.5.4. Abhängigkeit der Eliminationshalbwertszeit von der Alfentanildosis

Wurde Alfentanil per infusionem über einen längeren Zeitraum zugeführt, verlängerte sich die Eliminationshalbwertszeit von Alfentanil um ca. ein Drittel (57). STÖCKEL und Mitarbeiter (55, 57) fanden bei einmaliger Bolusinjektion eine Eliminationshalbwertszeit von 70 Minuten. Bei einer Alfentanil-infusion, die im Median 106 Minuten dauerte, war die Eliminationshalbwertszeit 116 Minuten (Medianwert). Etwas kürzer waren die Eliminationshalbwertszeiten, wenn die Infusionsrate variiert werden konnte (1, 2, 3). HUG und AUSAMS fanden dabei Eliminationshalbwertszeiten von 90 Minuten (Medianwert).

Auch wir bestimmten kürzere Eliminationshalbwertszeiten von 70 Minuten (Tabelle 13) bei den Patienten mit Alfentanilboli. In den Gruppen, die Alfentanil per infusionem erhalten hatten, betrugen die Eliminationshalbwertszeiten zwischen 110 und 120 Minuten. Am ehesten kommt dafür eine stärkere Gewebsanreicherung in Frage, da die Alfentanil-clearance von der Dosis unabhängig ist (39).

4.6. Resumee der Studie

Nach unseren Erfahrungen ist Alfentanil gut zur Narkoseeinleitung geeignet. Die analgetische Wirkung von Alfentanil ist ausreichend, den Intubationsreiz zu unterdrücken. Häufig beschriebene Nebenwirkungen wie Thoraxrigidität und Bradykardie lassen sich durch Injektion von 0,5 mg Atropin i.v. vor der Narkoseeinleitung, 1 mg Pancuronium und durch langsame Injektion von Alfentanil, weitgehend vermeiden.

Intraoperativ erwies sich bei längeren Eingriffen die Alfentanilzufuhr per infusionem der Bolus-technik als überlegen. Bei der Anwendung von Alfentanil in repetitiven Boli zeigten viele Narkosen, gemessen an Blutdruck und Herzfrequenz, einen sehr unruhigen Verlauf. Die Alfentanilboli mußten im Abstand von 10 bis 20 Minuten gegeben werden. Dies ist für Routinenarkosen nicht sinnvoll. Dagegen zeigten die Narkosen der Patienten mit Alfentanilinfusionen einen ruhigeren Verlauf.

Bis jetzt gibt es noch keine einheitlichen Dosierungsrichtlinien für Alfentanil. Die in unserer Studie vorgeschriebenen Dosen für eine Alfentanilinfusion führte in ca. 60 % der Fälle zu Überdosierungen. Als klarer Nachteil erwies sich die starr festgelegte Dosierungsvorschrift. Es gab wenig Möglichkeiten, den individuellen Erfordernissen gerecht zu werden.

In der Aufwachphase zeigten dann vor allem die Patienten der Infusionsgruppe eine klinisch relevante Atemdepression. Ebenso wie bei Narkosen mit Fentanyl benötigten etwa 60 % der Patienten Naloxon, um die Atemdepression zu antagonisieren. Allerdings genügte in der Regel eine einmalige Naloxondosis. Patienten, die Alfentanilboli erhalten hatten, also Alfentanil in niedrigerer Dosierung, benötigten kein Naloxon. Wie man sieht, nimmt die Gefahr der Atemdepression mit steigender Alfentanildosis zu. Bei höheren Dosen hat Alfentanil nach unserer Überzeugung keine wesentlichen Vorteile gegenüber Fentanyl.

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit den Ergebnissen von Kurznarkosen, so scheint Alfentanil wohl für kurze Narkosen besser geeignet als für lange Narkosen. Alfentanil wird mit steigender Dosierung unberechenbar.

Alfentanil ist ein neues, kurz- und starkwirkendes Opioid mit einer dem Fentanyl ähnlichen Wirkungsweise. Es scheint jedoch, vor allem bei kurzen Eingriffen besser steuerbar. Besonders die opioidbedingte postoperative Atemdepression war in den vorliegenden Untersuchungen kürzer als beim Fentanyl. Pharmakologische Untersuchungen haben eine deutlich kürzere Eliminationshalbwertszeit für Alfentanil (ca. 70 Minuten; Fentanyl ca. 90 - 360 Minuten) ergeben.

Die vorliegende Arbeit ist Bestandteil einer multizentrischen Studie, die in Aachen, Bonn und München durchgeführt wurde. Vor der klinischen Einführung von Alfentanil in der Bundesrepublik sollten, an ausgesuchten Instituten, erste Erfahrungen mit Alfentanil gewonnen werden. Nach vorwiegend positiven Berichten über kurze Narkosen mit Alfentanil sollte untersucht werden, ob Alfentanil auch bei längeren Narkosen angewendet werden kann.

Wir benützten Alfentanil in 2 verschiedenen Dosierungsschemata. Die Dosierung der anderen Anästhetika und die zu erfassenden Parameter waren durch eine ausführliche Versuchsanordnung exakt definiert: Die Patienten, im Alter zwischen 18 und 65 Jahren, Risikogruppe ASA I und II, 50 - 80 kg schwer, erhielten einheitlich zur Prämedikation am Vorabend 2 mg Flunitrazepam und 30 Minuten vor Narkoseeinleitung 50 mg Promethazin. Zur Narkoseeinleitung bekam jeder Patient: 0,5 mg Atropin i.v., 1 mg Pancuronium i.v., Alfentanil (entweder eine Bolus von 2,5 mg, oder eine zehnminütige Schnellinfusion von 10 mg), 10 mg Etomidat i.v. und 1 mg/kg/KG Succinylcholin zur Intubation. Nach der Intubation wurden die Patienten mit einem Lachgas/Sauerstoffgemisch, 60/40 %, kontrolliert beatmet.

Als Zusatzanästhetikum bekam jeder Patient zur Narkoseaufrechterhaltung entweder 0,3 Vol. % Halothan, 0,5 Vol. % Enfluran oder eine Etomidatinfusion mit der Infusionsrate 0,3 mg/kg/KG/Std und Alfentanil. Ein Teil der Patienten erhielt Alfentanil in Form von 2,5 mg Boli, der andere Teil bekam Alfentanil per Infusionen, 6 mg/Std, über einen Perfusor. Alle Patienten erhielten bei Bedarf zusätzlich 1 mg Boli.

Über Narkoseeinleitung, Narkoseverfahren, Aufwachphase und postoperative Überwachungszeit wurde genau Protokoll geführt. Nach Beendigung der Alfentanilzufuhr entnahmen wir jedem Patienten zu definierten Zeitabständen arterielle Blutproben. Daraus bestimmten wir die Blutgase, um mit Hilfe des pCO_2 -Wertes Aussagen über die Atmung machen zu können. In einem gesonderten Arbeitsgang bestimmten wir aus diesen Proben die Alfentanilkonzentration im Plasma mittels Gaschromatographie. Aus den Alfentanilkonzentrationen errechneten wir dann die Eliminationshalbwertszeiten.

Die Studie umfasst 26 Patienten. 14 Patienten (Gruppe 1) erhielten Alfentanilboli, davon 4 Patienten zusätzlich 0,3 Vol. % Halothan, 6 Patienten zusätzlich 0,5 Vol. % Enfluran und 4 Patienten als Zusatzanästhetikum 0,3 mg Etomidat pro kg pro Stunde. 12 Patienten (Gruppe 2) bekamen Alfentanil per Infusionem und wieder die oben genannten Zusatzanästhetika. Es gab also folgende Gruppen: H 1, H 2, H 1, E 2, Eto 1, Eto 2. Die Narkosen wurden für Eingriffe aus verschiedenen operativen Fachgebieten mit den unterschiedlichsten Operationszeiten durchgeführt.

Die Narkoseeinleitung verlief in der Regel ohne Probleme. Nur eine Patientin benötigte, in Abweichung von der Narkosevorschrift, Dehydrobenzperidol (DHB) zur Narkoseeinleitung, weil mit den

vorgeschriebenen Alfentanil- und Etomidatdosen zur Narkoseeinleitung keine ausreichende zerebrale Dämpfung erreicht werden konnte. 14 % der Patienten, die einen Alfentanilbolus (2,5 mg) erhalten hatten und 8 % der Patienten, mit Alfentanilinfusion, wurden während der Narkoseeinleitung bradycard. Bei 70 % kam es nach der ersten Alfentanilzufuhr zu einem nicht therapiebedürftigen Absinken des Blutdruckes. 14 % der Patienten aus Gruppe 1 und 25 % aus Gruppe 2 zeigten Thoraxrigidität, die jedoch nur bei einem Patienten so stark war, daß er nur mit Hilfe von Succinylcholin zu beatmen war. Bei 42 % der Patienten aus Gruppe 1 und 16 % aus Gruppe 2 (= 2 Patienten aus der Eto-Gruppe) reichte die vorgeschriebene Alfentanildosis nicht, die Zeit zwischen Narkoseeinleitung und Operationsbeginn von ca. 40 Minuten zu überbrücken.

Die Alfentanildosis während der gesamten Narkosezeit, bezogen auf Körpergewicht und Minuten Narkosezeit, lag in den Bolusgruppen zwischen 0,48 - 1,44 µg/kg/Min. In den Infusionsgruppen war die Alfentanildosis mit 1,35 bis 2,81 µg/kg/Min fast doppelt so hoch.

Bei 57 % der Patienten aus Gruppe 1, bei denen Alfentanil als Boli gegeben worden war, kam es häufig zu Blutdruck- und Frequenzanstiegen von 25 % über dem Ausgangswert. Außerdem beobachteten wir Abwehrbewegungen, Husten und Schlucken während der Narkose. Bei 7 von 8 Patienten, die eine Alfentanilinfusion und Halothan oder Enfluran bekommen hatten, waren die Narkoseverläufe ohne größere Kreislaufreaktion oder Aufwachreaktionen. Dagegen benötigten 50 % der Patienten mit Alfentanil- und Etomidatinfusion DHB und hatten unruhige Narkoseverläufe. Eine Patientin der Gruppe Eto-2, bei der eine Antrumresektion mit Vagotomie durchgeführt wurden, erhielt zusätzlich zur Alfentanilinfusion

noch 11 mg Alfentanil . Bei 23 % aller Patienten aus beiden Dosierungsgruppen mußten wir entweder die Verdampferkonzentration erhöhen oder zusätzlich DHB geben, um die Narkose mit Alfentanil weiterführen zu können. Die vorgeschriebenen Anästhetikadosierungen waren nicht ausreichend, trotz zusätzlicher Alfentanilboli im Abstand von weniger als 15 Minuten.

In der Aufwachphase unterschied sich die Bolusgruppe deutlich von der Infusionsgruppe: 50 % aus Gruppe 1 wiesen ca. 30 Minuten nach der letzten Alfentanilgabe eine suffiziente Spontanatmung auf und waren 5 - 10 Minuten nach Abstellen aller Anästhetika ansprechbar. Allerdings hatten 3/4 der Patienten mit Alfentanilboli und Etomidat erst nach 50 - 60 Minuten eine ausreichende Spontanatmung. In Gruppe 2 hatten die Patienten deutlich später eine suffiziente Spontanatmung. Nach Abstellen der Alfentanilinfusion hatten 58 % nach 40- 45 Minuten , 25 % später und 16 % früher, eine suffiziente Spontanatmung. Sie waren, ebenso wie die Patienten aus Gruppe 2, 5 - 10 Minuten nach Abstellen der Anästhetika ansprechbar, dabei benötigten jedoch 58 % Naloxon zur Antagonisierung der opioidbedingten Atemdepression. In Gruppe 1 benötigte kein Patient Naloxon.

Bei 60 % der 26 Patienten kam es nach der Extubation zu einem deutlichen Blutdruckanstieg, der sich nach 15 - 20 Minuten wieder zurückbildete, bei 40 % stieg die Herzfrequenz nach der Extubation an. Während der postoperativen Überwachungszeit zeigten 50 % beider Gruppen, 3 Stunden nach Ende der Alfentanilzufuhr, pCO_2 -Werte über 45 mmHg. Hier ist nochmals darauf hinzuweisen, daß 58 % der Patienten mit Alfentanilinfusion Naloxon erhalten hatten. Als weitere unerwünschte Wirkungen fielen (21 % in Gruppe 1, 58 % in Gruppe 2) Übelkeit und Erbrechen,

aber auch langer Nachschlaf, Juckreiz und Schüttelfrost auf.

64 % aus Gruppe 1 und 33 % aus Gruppe 2 verlangten im Aufwachraum ein Analgetikum. Der Zeitpunkt der ersten Verabreichung eines Analgetikums war vor allem von der Operationsart abhängig, z.B. benötigten 3 Patienten der hohen Dosierungsgruppe ca. 1 Std nach Abstellen der Alfentanilinfusion bereits weitere Analgetika.

Die Eliminationshalbwertszeiten, errechnet aus den Plasmakonzentrationen, waren in den Infusionsgruppen mit 86 - 173 Minuten deutlich länger als in den Bolusgruppen (32 - 139 Minuten).

Alfentanil hat, ebenso wie Fentanyl, wenig Eigenwirkung auf das kardiovaskuläre System. Intraoperative Hypertonie und Tachykardie sind als Zeichen zu flacher Narkose zu werten und nicht als Alfentanileigenwirkung. Die wichtigste unerwünschte Wirkung ist die Atemdepression. In einigen Untersuchungen wurde festgestellt, daß sie geringer ist, als bei Fentanyl. Bis jetzt ist allerdings nicht geklärt, ob das an einer unterschiedlichen Dosierung liegt. Die Atemdepression bei Alfentanil nimmt jedenfalls mit steigender Dosierung zu.

Bis jetzt gibt es noch keine einheitlichen Dosierungsrichtlinien für Alfentanil. Bei längeren Eingriffen scheint die Infusion gegenüber Repetitionsboli überlegen. Gute Ergebnisse brachte die Anwendung von Alfentanilinfusionen, bei denen die Infusionsrate an die Erfordernisse der Operation angepasst werden konnte. Patienten in der Abdominalchirurgie benötigten zum Beispiel eine höhere Dosis.

Alfentanil scheint, unsere Ergebnisse, verglichen mit anderen Berichten, bei kurzen Eingriffen vor-

teilhafter, als bei langen Eingriffen zu sein. Alfentanil ist zur Narkoseeinleitung gut geeignet. Mit steigender Dosierung werden jedoch die gewünschten Alfentanilwirkungen stärker und unberechenbarer. Postoperativ tritt bei höherer Dosierung, vermehrt Atemdepression auf, so daß die Alfentanilwirkung, ebenso wie beim Fentanyl, mit Naloxon antagonisiert werden muß und die Patienten längere Zeit zu überwachen sind. Der häufig frühe Analgetikabedarf kann zu einer erneuten Verstärkung der Alfentanilwirkung führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Andrews CJH, Sinclair M, Prys-Roberts C, Dye A (1982) Ventilatory effects during and after continuous infusion of fentanyl or alfentanil. Br J Anaesth 55:211
2. Ausems ME, Hug CC, de Lange S (1983) Variable rate infusion of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anaesthesia for general surgery. Anesth Analg 62:982
3. Ausems ME, Hug CC (1983) Plasma concentrations of alfentanil required to supplement nitrous oxide anaesthesia for lower abdominal surgery. Br J Anesthesiology 55:191
4. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1981) Kinetics of alfentanil: a comparison. Anesthesiology 55:174
5. Bovill JG, Sebel PS, Blackburn CL, Heykants J (1982) The pharmacokinetics of alfentanil (R 39209), a new opioid analgesic. Anesthesiology 57:439
6. Bower S, Hull CJ (1982) Comparative pharmacokinetics of fentanyl and alfentanil. Br J Anaesth 54:871
7. Brown JH, Pleuvry BJ, Kay B (1980) Respiratory effects of a new opiate analgesic, R 39209, in the rabbit: comparison with fentanyl. Br J Anaesth 52:1101

8. Busse J (1983) Langzeitnaikosen in der Abdominalchirurgie. In Zindler, Hartung Hrsg. Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
9. Camu F, Gepts E, Rucquoi M, Heykants J (1982) Pharmacokinetics of alfentanil in man. Anesth. Analg 61:657
10. Comstock, MK, Scamman FL, Carter JG, Moyers JR, Stevens WC (1973) Rigidity and hypercarbia on fentanyl-oxygen induction. Anesthesiology 51:28
11. De Castro J, von de Water A, Wonters L, Honneux R, Reneman R, Kay B (1979) Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side effects of eight narcotics in dogs. Pethidine, piritramide, phenoperidine, fentanyl, R 39209, sufentanil, R 34995. Acta Anaesthesiol., Belg. 30:5-54, 55-69, 71-90
12. De Lange S, de Bruijn N, Stanley TH, Boscoe MJ (1981) Alfentanil-oxygen anesthesia: comparison of continuous infusion and frequent bolus techniques for coronar artery surgery. Anesthesiology 55:A 42
13. De Lange S, de Bruijn NP (1983) Alfentanil-oxygen anesthesia: plasmaconcentration and clinical effects during variable rate continuous infusion for coronar artery surgery. Br J Anaesth 55:183

14. Fragen RJ, Hanssen EHJH, Booij LHDH, Coul JF (1983) Doppelblindprüfung von Alfentanil und Fentanyl in der totalen intravenösen Anaesthetie. In press. Zitiert nach Hug, CC, Chaffman, M: Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia, Verlag: ADIS Press, Auckland 1984
15. Franke N (1983) Alfentanil bei koronarkranken Patienten. IV. Sertürmer Workshop, Anästhesist 32:317
16. Freye E (1975) Die Anwendung hoher Dosen von Fentanyl und Naloxon in der Anästhesie. Anästhesist 24:145
17. Freye E, Hartung E, Klatte A, Abel J (1982) Plasmalevels of alfentanil and etomidate in patients and their relation to compressed power spectralanalysis of the EEG Acta Anaesthesiol. Belg. 2:87
18. Freye E, Segeth M (1983) Die Beeinflussung somatosensorisch evozierter Potentiale durch μ - und k -selektive Opiode. Anästhesist 32:139
19. Gillespie TJ, Gandolphi AJ, Maiorino RM, Vaughan RW (1981) Gaschromatographic determination of fentanyl and its analogues in human plasma. J Analyt Toxicol 5:133
20. Helmers JH, van Leeuwen L, Adam AA, Giesen J, Deen L (1982) Anaesthesia with alfentanil for minor gynecol. surgery: a double blind comparison with fentanyl. Acta Anaesthesiol. Belgica 1:13

21. Hempelmann G, Krumholz W, v Bormann B (1983) Über kardiopulmonale Veränderungen durch Alfentanil. Zindler/Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
22. Heykants J (1983) Pharmakokinetik (tierexperimentell) von Alfentanil. IV. Sertürmer Workshop, Anästhesist 32:315
23. Heykants J (1983) Experimentelle Pharmakokinetik und Metabolismusuntersuchung mit Alfentanil. Zindler/Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
24. Hill AB, Nahrwold ML, de Rosaryo AM, Knight PR, Jones RM, Bolles RE (1980) Prevention of rigidity during fentanyl-oxygen induction. Anesthesiology 53:68
25. Hug CC, Chaffman M (1984) Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. Verlag: ADIS Press, Auckland 1984, 1. Auflage
26. Hull GJ (1983) The pharmacokinetics of alfentanil in man. Br J Anaesth 55:157
27. Jaffe JH, Martin WR (1980) Opioid analgesics and antagonists. The pharmacologic basis for therapeutics, 6th ed.: 494 (Mac Millan, New York)
28. Jost U, Brown J (1982) Alfentanilnarkosen: Klinische Erfahrungen mit drei der Operationsdauer angepassten Modifikationen. Anästhesist 31:525

29. Kay B, Pleuvry B (1980) Human volunteer studies of alfentanil (R 39209), a new short-acting narcotic analgesic. *Anaesthesia* 35:952

30. Kay B, Stephenson DK (1980) Alfentanil (R 39209): Initial clinical experience with a new narcotic analgesic. *Anaesthesia* 35:1197

31. Kay B (1982) Alfentanil (editorial). *Br J Anaesth* 54:1011

32. Kay B, Venkataraman P (1983) Recovery after fentanyl and alfentanil in anaesthesia for minor surgery. *Br J Anaesth* 55:169

33. Kramer M, Kling D v Bormann, B Hempelmann G (1983) Alfentanil, ein kurzwirkendes Opioid. Hämodynamische und respiratorische Aspekte. *Anästhesist* 32:265

34. Kramer M, Kling D, v Bormann B, Walter P, Hempelmann G (1983) Hämodynamische Aspekte zu Alfentanil. IV. Sertürmer Workshop, *Anästhesist* 32:317

35. Lamarche Y, Martin R, Grenier J (1984) Continuous infusion of alfentanil for surgery. *Can Anaesth. Soc. J.* 31:564

36. Lauven P, Stöckel H (1983) Alfentanil bei abdominalen Hysterektomien. Zindler/Hartung Hrsg.: *Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid*. Urban und Schwarzenberg, München

37. Levy WJ, Mc Donnell TE (1982) EEG-changes with alfentanil anaesthesia. *Anesthesiology* 57:353
38. Löffler B (1985) Alfentanil im klinischen Routinebetrieb. *Anästhesist* 34:32
39. Mather LE (1983) Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokin* 8:422
40. Mc Donnell TE, Bartkowski RR (1984) ED 50 of alfentanil for induction of anesthesia in unpremedicated young adults. *Anesthesiol.* 60:136
41. Mc Leskey CH (1982) Alfentanil-Loading dose / Continuous infusion for surgical anaesthesia. *Anesthesiology* 57:A 68
42. Michiels M, Hendriks R, Heykants J (1983) Radioimmunoassay of the new opiate analgesics alfentanil and sufentanil. Pharmacokinetic profile in man. *J Pharm Pharmacol* 35:86
43. Moldenhauer CC, Griessmer RW, Hug CC, Holbrook GW (1983) Hemodynamic changes during rapid induction of anaesthesia with alfentanil. *Anesth Analg* 62:276
44. Nauta J, de Lange S, Koopman D, Spierdijk J, van Kleef J, Stanley TH (1982) Anesthetic induction with alfentanil: a new short-acting narcotic analgesic. *Anesth Analg* 61:267

45. Nauta J, Stanley TH, de Lange S, Koopman D, Spierdijk J, van Kleef J (1983) Anaesthetic induction with alfentanil: comparison with thiopental, midazolam and etomidate. Can Anaesth. Soc 30:53
46. Niemegeers CJE, Janssen PAJ (1981) Alfentanil (R 39209) a particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats. Drug Development Research 1:83
47. Niemegeers CJE (1983) Tierpharmakologie und Opiatrezeptorbesetzung. Zindler/Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
48. O'Connor M, Espera A, Prys-Roberts C (1983) Ventilatory depression during and after infusion of alfentanil in man. Br J Anaesth 55:217
49. Pleuvry BJ (1983) An update on opioid receptors. Br J Anaesth. 55:143
50. Rucquoi M, Camu F (1983) Cardiovascular responses to large doses of alfentanil and fentanyl. Br J Anaesth 55 Suppl 2:2235
51. Scamman FL, Ghonein MM, Kortilla K (1982) Ventilatory and mental effects of alfentanil and fentanyl. Anesthesiology 57:A 364
52. Schaps D, Striebel H, Zuk J, Seitz W (1984) Beeinflussung der Herz-, Kreislauf- und Ventilationsparameter durch Alfentanil. Anästhesist 33:228

53. Schuermans V, Gypen L, Dom J, Moens M, Baiser A (1982) Alfentanil in anaesthesia: combined analysis of 25 clinical trials in 1097 patients and overall evaluation of the results. Unpublished data, on file Janssen Pharmaceutica. Zitiert nach Hug, CC, Chaffman, M: Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. Verlag ADIS Press, Auckland 1984
54. Schüttler J, Stöckel H (1983) Klinische Pharmakokinetik von Alfentanil beim Menschen. Zindler/Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
55. Schüttler J, Stöckel H (1982) Alfentanil (R 39209), ein neues kurzwirkendes Opioid. Anästhesist 31:10
56. Schüttler J, Stöckel H, Schwilden H, Lauven PM (1983) Pharmakokinetisch begründete Infusionsmodelle für die Narkoseführung mit Alfentanil. IV Sertürmer Workshop, Anästhesist 32:316
57. Schüttler J, Schwilden H, Stöckel H (1983) Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia. Anaesthesia 38:53
58. Schüttler J, Stöckel H, Wilms M, Schwilden H, Lauven PM (1980) Ein pharmakokinetisch begründetes Infusionsmodell zur Aufrechterhaltung von Steady-State Plasmaspiegeln. Anästhesist 29:662
59. Sebel PS, Labor JM, Flynn PJ, Simpson BA (1984) Respiratory depression after alfentanilinfusion. Br med J 289:662

60. Shafer A, Col V, White PF (1983) Continuous intravenous infusion of alfentanil. Defining the therapeutic concentration range. *Anesthesiology* 59:A 348
61. Spierdijk J, van Kleef J, Nauta J, Stanley TH, de Lange S (1980) Alfentanil: a new narcotic induction agent. *Anesthesiology* 53:32
62. Stanski DR, Hug CC (1982) Alfentanil - A kinetically predictable narcotic analgesic. *Anesthesiology* 57:435
63. Stegers PA, Booig LHDJ, Polgrom R (1982) Continuous infusion of alfentanil. *Acta Anaesthesiol Belg* 33:81
64. Stöckel H, Schüttler J, Schwilden H (1983) Grundlagen der Infusionsnarkose mit Alfentanil. Zindler/Hartung Hrsg.: Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Urban und Schwarzenberg, München
65. Suttman H, Doenicke A (1983) Internus report on the dose - established study on alfentanil. Unpublished data, on file Janssen Pharmaceutica. Zitiert nach Hug, CC, Chaffman, M: Alfentanil, pharmacology and uses in anaesthesia. Verlag ADIS Press, Auckland 1984
66. Van Leeuwen L, Deen L (1981) Alfentanil, a new potent and very short-acting morphinomimetic for minor operative procedures. A pilot study. *Anästhesist* 30:115

67. Van Leeuwen L, Deen L, Helmers JH (1981) A comparison of alfentanil in short operations with special reference to their duration of action and postoperative respiratory depression. *Anästhesist* 30:397
68. Van Leeuwen L, Zuirmond WWA, Helmers JH, Noor-duin H, Deen L (1984) Alfentanil-Dauerinfusion für chirurgische Eingriffe mittlerer und längerer Dauer. *Anästhesist* 33:173
69. Wagner GJ (1974) A safe method for rapidly achieving plasma concentration plateaus. *Clin. Pharmacol Ther* 16:691
70. Williams JG, Brown JH, Pleuvry BJ (1981) Alfentanil: a study of its analgesic activity and interactions with morphine in the mouse. *Br J Anaesth* 54:81
71. Zindler M, Hartung E (1985) Alfentanil, ein neues, ultrakurzwirkendes Opioid. Bericht über das Alfentanilsymposium in Düsseldorf 1983. Urban und Schwarzenberg, München

Lebenslauf

Name: Renate Paelz, geb. Gründing

Geburtstag,
Geburtsort: 12.03.1955 in München

Eltern: Dipl. Phys. Heinz Gründing, verst.
am 17.02.1959; Brigitta Gründing,
geb. Niedermayer, verst. am
30.01.1980

Schulausbildung: 1961-1965 Volksschule an der Schro-
benhausener Straße in München Laim,
1965-1972 Städt. Elsa-Brandström-
Gymnasium München Pasing
1972-1974 Städt. Luisengymnasium
München Stadtmitte, Mai 1974 Abitur

Universitätsausbildung: 1974-1979 Studium der Germanistik
an der LM-Univ. München, Herbst
1979 Zulassung zum Medizinstudium
an der LM-Univ. München.
März 1981 ärztliche Vorprüfung
März 1982 erster Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
März 1984 zweiter Abschnitt der
ärztlichen Prüfung
April/Mai 1985 dritten Abschnitt
der ärztlichen Prüfung
Approbation Mai 1985

Eheschliessung: 26.07.1984 mit Dr. Florian Paelz

München, 06.03.1986

